Клинические рекомендации

Европейской ассоциации урологов

© Европейская ассоциация урологов, 2020

Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов 2020

Введение

Мы с гордостью представляем версию Клинических рекомендаций Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) 2020 года. Рекомендации ЕАУ являются наиболее полными в своем роде, они постоянно обновляются и доступны для урологов и врачей смежных специальностей. Они составляются отделом ЕАУ по клиническим рекомендациям, который включает около 250 международных экспертов и 72 профессиональных сообщества по всему миру. Клинические рекомендации ЕАУ признаются во всем мире в качестве важного ресурса, который помогает врачам в повседневной практике.

В настоящей версии мы с гордостью представляем новый раздел по сексуальной функции и репродуктивному здоровью у мужчин, в подготовке которого принимали участие эксперты из рабочих групп по мужскому бесплодию, мужской сексуальной дисфункции и мужскому гипогонадизму. Соответственно обновлены различные рекомендации.

В отделе ЕАУ по клиническим рекомендациям подготовлены планы на следующий год и последующий период. Мы рады объявить о создании новой рабочей группы по ненейрогенным симптомам нарушенного мочеиспускания у женщин под руководством м-ра C.K. Harding (председатель) и проф. д-ра M.C. Lapitan (вице-председатель). Рабочая группа уже приступила к работе над новым разделом рекомендаций, который будет опубликован в 2021 году. Кроме того, к 2021 году рабочей группой под председательством проф. д-ра N. Lumen будут подготовлены дополнительные рекомендации ЕАУ по стриктурам уретры.

Смотря вперед, можно сказать, что основная цель рекомендаций ЕАУ – максимально привлечь пациентов к их разработке. Конечной целью этого проекта является создание эффективных рамок, чтобы мнение пациентов при разработке будущих рекомендаций учитывалось и этот процесс был плодотворным, а не символическим. Отдел ЕАУ по клиническим рекомендациям предполагает, что структурированное участие пациентов приведет к созданию рекомендаций, которые обеспечат более высокую комплаентность методам лечения и улучшение показателей здоровья, способствуя реализации пациент-ориентированной концепции, основанной на интересах больных. Это является сложной задачей, но она оправданна в отдаленной перспективе.

В Европе клинические рекомендации, как национальные, так и международные, не соблюдаются должным образом. Чтобы обеспечить соблюдение рекомендаций, необходимо понимать, что препятствует данному процессу и что может способствовать их эффективному внедрению. Для решения этих проблем группа IMAGINE разработала двухэтапную программу для: (i) анализа применения рекомендаций в Европе при сотрудничестве с национальными обществами урологов; (ii) понимания проблем и факторов, способствующих соблюдению рекомендаций. Проект IMAGINE начал свою работу в марте 2020 года и будет способствовать дальнейшей оптимизации и гармонизации урологической практики в Европе, что позволит повысить качество урологической помощи и улучшить результаты лечения пациентов.

Наконец, необходимо отметить, что ежегодная публикация рекомендаций ЕАУ была бы невозможной без всесторонней поддержки исполнительного комитета ЕАУ и управляющей команды, группы экспертов и молодых помощников, членов ЕАУ, национальных урологических ассоциаций и каждого пользователя рекомендаций по всему миру. По этой причине от имени совета отдела по клиническим рекомендациям ЕАУ хотелось бы поблагодарить вас за вашу поддержку и вдохновение.

Мы надеемся, что вам понравится использовать клинические рекомендации ЕАУ 2020 года.

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

Члены совета отдела ЕАУ по клиническим рекомендациям

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

Проф. д-р M.J. Ribal, Barcelona (ES)

Проф. д-р A. Bjartell, Malmö (SE)

Проф. д-р A. Briganti, Milan (IT)

М-р P. Cornford, Liverpool (UK)

Проф. д-р T. Knoll, Sindelfingen (DE)

Проф. д-р N. Lumen, Ghent (BE)

Проф. д-р R. Sylvester, Brussels (BE)

Проф. д-р T. Loch, Flensburg (DE) (член по должности)

Проф. д-р H. Van Poppel, Leuven (BE) (член по должности)

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

Методологический комитет отдела ЕАУ по клиническим рекомендациям
Проф. д-р R. Sylvester, Brussels (BE) (председатель)
Проф. д-р S. Canfield, Houston (TX, USA)
Д-р S. MacLennan, Aberdeen (UK)
Д-р L. Marconi, Coimbra (PT)
Д-р A.K. Nambiar, Newcastle (UK)
Д-р C. Yuhong Yuan, Hamilton (ON, CN)
Проф. д-р J. N'Dow, Aberdeen (UK) (член по должности)
Д-р I. Omar, Aberdeen (UK) (член по должности)

Комитет отдела ЕАУ по клиническим рекомендациям по распространению
Проф. д-р M.J. Ribal, Barcelona (ES) (председатель)
Проф. д-р M.J. Ribal, Barcelona (ES)
Д-р N. Bhatt, Norwich (UK)
Д-р S. Czarniecki, Warsaw (PL)
Д-р F. Esperto, Bergamo (IT)
Д-р G. Giannarini, Milan (IT)
Д-р B. Pradere, Paris (FR)
Д-р I. van Oort, Nijmegen (NL)

Программа помощников в составлении рекомендаций ЕАУ
Проф. д-р T. Knoll, Sindelfingen (DE) (председатель)
Д-р I. Omar, Aberdeen (UK) (член по должности)

Отдел штатных сотрудников ЕАУ
Мисс J. Darraugh, Arnhem (NL)
Миссис S. Lina, Arnhem (NL)
Д-р K. Plass, Arnhem (NL)
Мисс R. Seeger, Arnhem (NL)
М-р R. Shepherd, Arnhem (NL)
Д-р E.J. Smith, Arnhem (NL)

Создание клинических рекомендаций является одним из ключевых видов деятельности Европейской ассоциации урологов (ЕАУ), и рекомендации 2020 года охватывают большую часть урологических заболеваний. Клинические рекомендации ЕАУ, которые обновлены по результатам систематических обзоров доступных клинических данных, направлены на поддержку врачей-клиницистов в процессе оказания помощи пациентам.

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

Отдел клинических рекомендаций ЕАУ создал стандартную методологию, направленную:

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

Доступ ко всем разделам рекомендаций можно получить на сайте ЕАУ www.uroweb.org/ guidelines/. Все полноправные члены ЕАУ могут получить полную и карманную версии рекомендаций в печатном виде во время ежегодного конгресса ЕАУ. Кроме того, доступно для скачивания мобильное приложение, в котором представлена карманная версия рекомендаций.

Подготовка систематических обзоров

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

Все систематические обзоры проводились по стандартной методологии базы данных Кохрана (http://www.cochranelibrary.com/about/ about-cochrane-systematic-reviews.html). Два независимых эксперта просматривали тезисы и полнотекстовые статьи, проводили анализ данных, оценивали риск неточностей и выполняли упражнение GRADE [1–4]. Результаты представлялись в таблицах, в которых были показаны исходные характеристики и основные результаты. Метаанализы проводились только в рамках систематического обзора, если в литературе опубликовано несколько рандомизированных исследований по одному вопросу со схожим описанием результатов. При низком уровне данных проводился описательный анализ. Эксперты следовали предпочтительным для систематических обзоров и метаанализов сообщениям о результатах исследований (PRISMA) [5].

Независимо от систематических обзоров каждая рабочая группа проводила отдельный систематический обзор, посвященный своему разделу рекомендаций. Он представлял собой обширный поиск (Scope/Horizon), целью которого было:

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

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

Уровень доказательность и степень рекомендаций

В пересмотр 2018 года отдел ЕАУ по клиническим рекомендациям внедрил модифицированную методологию GRADE во все 20 разделов рекомендаций [4]. Для каждой рекомендации в онлайн-режиме заполняется форма для определения силы с учетом ряда основных элементов:

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

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

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

Уровни доказательности*

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

**С изменениями из [6].*

Литература

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

Следующие национальные урологические ассоциации внесли вклад в разработку рекомендаций ЕАУ:

Поддержка национальных обществ

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

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

Состав рабочих групп по клиническим рекомендациям

Рабочая группа ЕАУ по неинвазивному раку мочевого пузыря
Проф. д-р M. Babjuk, Prague (CZ) (председатель)
Проф. д-р M. Burger, Regensburg (DE) (вице-председатель)
Проф. д-р E.M. Compérat, Paris (FR)
Проф. д-р P. Gontero, Torino (IT)
М-р A.H. Mostafid, Guildford (UK)
Проф. д-р J. Palou Redorta, Barcelona (ES)
Проф. д-р M. Rouprêt, Paris (FR)
Проф. д-р S.F. Shariat, Vienna (AT)
Проф. д-р R. Sylvester, Brussels (BE)
Д-р B.W.G. van Rhijn, Amsterdam (NL)
Проф. д-р R. Zigeuner, Graz (AT)
Помощники
Д-р O. Capoun, Prague (CZ)
Д-р D. Cohen, London (UK)
Д-р J.L. Dominguez-Escrig, Valencia (ES)
Д-р T. Seisen, Paris (FR)
Д-р V. Soukup, Prague (CZ)

Рабочая группа ЕАУ по инвазивному и метастатическому раку мочевого пузыря
Проф. д-р J.A. Witjes, Nijmegen (NL) (председатель)
Проф. д-р M.J. Ribal, Barcelona (ES) (вице-председатель)
Д-р H.M. Bruins, Heerlen (NL)
Проф. д-р R. Cathomas, Chur (CH)
Проф. д-р E.M. Compérat, Paris (FR)
Д-р N.C. Cowan, Portsmouth (UK)
Проф. д-р G. Gakis, Würzburg (DE)
Д-р V. Hernández, Madrid (ES)
Проф. д-р A. Lorch, Düsseldorf (DE)
Проф. д-р G.N. Thalmann, Berne (CH)
Д-р A. van der Heijden, Nijmegen (NL)
Д-р E. Veskimae, Tampere (FI)
Помощники
Д-р E. Linares Espinós, Madrid (ES)
Д-р Y. Neuzillet, Courbevoie (FR)
Д-р M. Rouanne, Paris (FR)

Рабочая группа ЕАУ по раку предстательной железы
Проф. д-р N. Mottet, Saint-Etienne (FR) (председатель)
Проф. д-р P. Cornford, Liverpool (UK) (вице-председатель)
Д-р E. Briers, Hasselt (BE) (адвокат пациентов)
Проф. д-р M. De Santis, Berlin (DE)
Проф. д-р S. Fanti, Bologna (IT)
Проф. д-р S. Gillessen, Bern (CH)
Проф. д-р J. Grummet, Melbourne (AU)
Проф. д-р A. Henry, Leeds (UK)
Д-р T. Lam, Aberdeen (UK)
Проф. д-р M.D. Mason, Cardiff (UK)
Проф. д-р S. O'Hanlon, Dublin (IE)
Проф. д-р O. Rouvière, Lyon (FR)
Д-р I.G. Schoots, Rotterdam (NL)
Проф. д-р D. Tilki, Hamburg (DE)
Д-р R.C.N. van den Bergh, Utrecht (NL)
Проф. д-р T.H. van der Kwast, Toronto (CN)
Проф. д-р H.G. van der Poel, Amsterdam (NL)
Проф. д-р T. Wiegel, Ulm (DE)
Помощники
М-р M. Cumberbatch, Sheffield (UK)
Д-р N. Fossati, Milan (IT)
Д-р G. Gandaglia, Milan (IT)
Д-р N. Grivas, Ioannina (GR)
Д-р M. Lardas, Athens (GR)
Д-р M. Liew, Wigan (UK)
Д-р L. Moris, Leuven (BE)
Д-р D. Oprea-Lager, Amsterdam (NL)
Д-р T. van den Broeck, Leuven (BE)
Д-р P.-P.M. Willemse, Utrecht (NL)

Рабочая группа ЕАУ по почечно-клеточному раку
Проф. д-р B. Ljungberg, Umeå (SE) (председатель)
Проф. д-р A. Bex, Amsterdam (NL)/London (UK) (вице-председатель)
Проф. д-р L. Albiges, Paris (FR)
Проф. д-р K. Bensalah, Rennes (FR)
Проф. д-р R.H. Giles, Utrecht (NL) (адвокат пациентов IKCC)
Проф. д-р M. Hora, Pilsen (CZ)
Проф. д-р M.A. Kuczyk, Hanover (DE)
Д-р T. Lam, Aberdeen (UK)
Д-р L. Marconi, Coimbra (PT)
Проф. д-р A.S. Merseburger, Lübeck (DE)
Проф. д-р T. Powles, London (UK)
Проф. д-р M. Staehler, Munich (DE)
Проф. д-р A. Volpe, Novara (IT)
Помощники
Д-р Y. Abu-Ghanem, Tel Hashomer (IL)
Д-р S. Dabestani, Malmö (SE)
Д-р S. Fernández-Pello Montes, Gijón-Asturias (ES)
Д-р F. Hofmann, Lulea (SE)
Д-р T. Kuusk, Amsterdam (NL)/London (UK)
Д-р R. Tahbaz Salehi, Hamburg (DE)

Рабочая группа ЕАУ по раку яичка
Проф. д-р M.P. Laguna, Amsterdam (NL) (председатель)
Проф. д-р P. Albers, Düsseldorf (DE)
Проф. д-р F. Algaba, Barcelona (ES)
Проф. д-р C. Bokemeyer, Hamburg (DE)
Проф. д-р J. Boormans, Rotterdam (NL)
Д-р S. Fischer, Manchester (UK)
Проф. д-р K. Fizazi, Villejuif/Paris (FR)
М-р H. Gremmels, Utrecht (NL) (адвокат пациентов)

Проф. д-р R. Leão, Coimbra (PT)
Проф. д-р D. Nicol, London (UK)
Проф. д-р N. Nicolai, Milan (IT)
Д-р J. Oldenburg, Oslo (NO)
Проф. д-р T. Tandstad, Trondheim (NO)
Помощники
Д-р C. Fankhauser, Zürich (CH)
Д-р F. Janisch, Hamburg (DE)
Д-р J. Mayor de Castro, Madrid (ES)
Д-р T. Muilwijk, Leuven (BE)
Консультант-рентгенолог
Д-р Y. Jain, Manchester (UK)

Рабочая группа ЕАУ по симптомам нарушенного мочеиспускания у мужчин
Проф. д-р S. Gravas, Larissa (GR) (председатель)
Проф. д-р J.N. Cornu, Paris (FR)
Д-р M. Gacci, Florence (IT)
Проф. д-р C. Gratzke, Munich (DE)
Проф. д-р T.R.W. Herrmann, Frauenfeld (CH)
Проф. д-р C. Mamoulakis, Heraklion (GR)
Проф. д-р M. Rieken, Basel (CH)
Проф. д-р M. Speakman, Bristol (UK)
Проф. д-р K. Tikkinen, Helsinki (FI)
Помощники
Д-р M. Karavitakis, Athens (GR)
Д-р I. Kyriazis, Athens (GR)
М-р S. Malde, Uxbridge (UK)
Д-р V.I. Sakalis, Chalkidiki (GR)
Д-р R. Umbach, Sindelfingen (DE)

Рабочая группа ЕАУ по сексуальной функции и репродуктивному здоровью у мужчин
Проф. д-р A. Salonia, Milan (IT) (председатель)
М-р S. Minhas, London (UK) (вице-председатель)
Проф. д-р C. Bettocchi, Bari (IT)
Д-р J. Carvalho, Porto (PT)
Д-р G. Corona, Bologna (IT)
Проф. д-р T.H. Jones, Barnsley (UK)
Проф. д-р A. Kadıoğlu, Istanbul (TR)
Д-р J.I. Martínez-Salamanca, Madrid (ES)
Д-р E.C. Serefoglu, Istanbul (TR)
Д-р P. Verze, Naples (IT)
Помощники
Д-р L. Boeri, Milan (IT)
Д-р P. Capogrosso, Milan (IT)
Д-р A. Cocci, Florence (IT)
Д-р K. Dimitropoulos, Aberdeen (UK)
Д-р M. Gul, Copenhagen (DK)
Д-р G. Hatzichristodoulou, Nuremberg (DE)
Д-р U. Milenkovic, Leuven (BE)
Д-р V. Modgil, Manchester (UK)
Д-р G. Russo, Catania (IT)
Д-р T. Tharakan, London (UK)

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

Рабочая группа ЕАУ по ненейрогенным симптомам нарушенного мочеиспускания у женщин
М-р C.K. Harding, Newcastle (UK) (председатель)
Проф. д-р M.C. Lapitan, Manila (PH) (вице-председатель)
Проф. д-р S. Arlandis, Valencia (ES)
Проф. д-р E. Costantini, Perugia (IT)
М-р A.K. Nambiar, Newcastle (UK)
Д-р M.I. Omar, Aberdeen (UK)
Проф. д-р V. Phé, Paris (FR)
Проф. д-р C.H. van der Vaart, Utrecht (NL)
Помощники
Д-р B. Peyronnet, Rennes (FR)
Д-р F. Farag, Portsteward (UK)
Мисс E. O'Connor, Dublin (IRL)

Рабочая группа ЕАУ по нейроурологии
Проф. д-р B. Blok, Rotterdam (NL) (председатель)
Проф. д-р J. Pannek, Nottwil (CH) (вице-председатель)
Проф. д-р D. Castro-Diaz, Santa Cruz de Tenerife (ES)
Проф. д-р G. Del Popolo, Florence (IT)
Д-р J. Groen, Rotterdam (NL)
М-р R. Hamid, London (UK)
Проф. д-р G. Karsenty, Marseille (FR)
Проф. д-р T.M. Kessler, Zürich (CH)
Помощники
Д-р H. Ecclestone, London (UK)
Д-р S. Musco, Florence (IT)
Д-р B. Padilla Fernández, Santa Cruz de Tenerife (ES)
Д-р A. Sartori, Zürich (CH)
Д-р L.A. 't Hoen, Rotterdam (NL)

Рабочая группа ЕАУ по мочекаменной болезни
Д-р Ch. Türk, Vienna (AT) (председатель)
Проф. д-р A. Skolarikos, Athens (GR) (вице-председатель)

Проф. д-р A. Neisius, Mainz (DE)
Проф. д-р A. Petřík, Ceské Budejovice (CZ)
Проф. д-р C. Seitz, Vienna (AT)
Д-р K. Thomas, London (UK)
Помощники
Д-р N.F. Davis, Dublin (IE)
М-р J. Donaldson, Aberdeen (UK)
Д-р Y. Ruhayel, Malmö (SE)
Д-р R. Lombardo, Rome (IT)

Рабочая группа ЕАУ-ЕАДУ по детской урологии
Проф. д-р Chr. Radmayr, Innsbruck (AT) (председатель)
Проф. д-р R. Nijman, Groningen (NL) (вице-председатель)
Проф. д-р G. Bogaert, Leuven (BE)
Д-р H.S. Dogan, Ankara (TR)
Д-р M.S. Silay, Istanbul (TR)
Проф. д-р R. Stein, Mannheim (DE)
Проф. д-р S. Tekgül, Ankara (TR)
Помощники
Д-р N. Bhatt, Norwich (UK)
Д-р L.A. ’t Hoen, Rotterdam (NL)
Д-р J.S.L.T. Quaedackers, Groningen (NL)
Рабочая группа ЕАУ по травме в урологии
Д-р N.D. Kitrey, Tel-Hashomer (IL) (председатель)
Д-р N. Djakovic, Mühldorf (DE)
Проф. д-р P. Hallscheidt, Darmstadt (DE)
Д-р F. Kuehhas, Vienna (AT)
Проф. д-р N. Lumen, Ghent (BE)
Д-р E. Serafetinidis, Athens (GR)
М-р D.M. Sharma, London (UK)
Помощники
Д-р Y. Abu-Ghanem, Tel Hashomer (IL)
М-р A. Sujenthiran, London (UK)
Д-р M. Waterloos, Ghent (BE)

Рабочая группа ЕАУ по хронической тазовой боли
Проф. д-р D.S. Engeler, St. Gallen (CH) (председатель)
Проф. д-р E.J. Messelink, Groningen (NL) (вице-председатель)
Проф. д-р A.P. Baranowski, London (UK)
Проф. д-р B. Berghmans, Maastricht (NL)
Проф. д-р J. Borovicka, St. Gallen (CH)
Д-р A. Cottrell, Plymouth (UK)
Проф. д-р P. Dinis Oliveira, Porto (PT)
Мисс S. Elneil, London (UK)
Д-р J. Hughes, Middlesbrough (UK)
Проф. д-р A. C de C Williams, London (UK)
Помощники
Д-р S. Goonewardene, Cambridge (UK)
Д-р L. Pacheco-Figueiredo, Porto (PT)
Д-р B. Parsons, Plymouth (UK)
Д-р V. Zumstein, St. Gallen (CH)

Рабочая группа ЕАУ по трансплантации почки
Проф. д-р A. Breda, Barcelona (ES) (председатель)
М-р J. Olsburgh, London (UK) (вице-председатель)
Проф. д-р K. Budde, Berlin (DE)
Проф. д-р A. Figueiredo, Coimbra (PT)
Проф. д-р E. Lledó-García, Madrid (ES)
Проф. д-р H. Regele, Vienna (AT)
Помощники
Д-р R. Boissier, Marseille (FR)
Д-р V. Hevia, Madrid (ES)
Д-р O. Rodríguez-Faba, Barcelona (ES)
Д-р R.H. Zakri, London (UK)

Дополнительная рабочая группа по стриктурам уретры
Проф. д-р N. Lumen, Ghent (BE) (председатель)
Д-р D. Andrich, London (UK)
Д-р F. Campos Juanatey, Santander (ES)
М-р K. Dimitropoulos, Aberdeen (UK)
Д-р T. Greenwell, London (UK)
Д-р F. Martins, Lisbon (PT)
Д-р N. Osman, Sheffield (UK)
Д-р S. Riechardt, Hamburg (DE)
Д-р M. Waterloos, Ghent (BE)
Помощники
Д-р R. Barratt, London (UK)
Д-р G. Chan, Melbourne (AU)
Д-р F. Esperto, Bergamo (IT)
Д-р R. La Rocca, Naples (IT)
Д-р A. Ploumidis, Athens (GR)
Д-р W. Verla, Ghent (BE)
Старшие помощники
Д-р R. Boissier, Marseille (FR)
Д-р M. Bruins, Nijmegen (NL)
Д-р S. Dabestani, Malmö (SE)
Д-р K. Dimitropoulos, Aberdeen (UK)
М-р J. Donaldson, Aberdeen (UK)
Д-р F. Farag, Portsteward (UK)
Д-р N. Fossati, Milan (IT)
Д-р F. Hofmann, Lulea (SE)
Д-р L.A. ‘t Hoen, Rotterdam (NL)
Д-р M. Lardas, Athens (GR)
Д-р B. Peyronnet, Rennes (FR)
Д-р T. Van den Broeck, Leuven (BE)
Д-р R. Veeratterapillay, Newcastle (UK)
Д-р E. Veskimae, Tampere (FI)
Д-р P.-P.M. Willemse, Utrecht (NL)

Рецензенты клинических рекомендаций ЕАУ (в алфавитном порядке)

Mr. M. Abd-Alazeez
Prof. Dr. F. Abdollah
Dr. O. Abusanad
Prof. Dr. J. Barry
Prof. Dr. G. Bjarnason
Dr. P. Black
Prof. Dr. R.H. Breau
Prof. Dr. J.A. Broghammer
Mr. N. Buchholz
Prof. Dr. J. Burgos
Mr. R. Calvert
Prof. Dr. P. Castellucci
Prof. Dr. D. Cella
Prof. Dr. S. Chambers
Prof. Dr. P.L. Choyke
Prof. Dr. R. Colombo
Prof. Dr. D. Crawford
Prof. Dr. J.N. Cornu
Prof. Dr. D. Culkin
Prof. Dr. M. Cutress
Prof. Dr. A. De la Taille
Prof. Dr. S. Deger
Prof. Dr. J. Denstedt
Dr. K.B. Dieperink
Prof. Dr. P. Ditonno
Prof. Dr. J. Dos Santos
Mr. J. Dyer
Prof. Dr. A.R. El-Nahas
Prof. Dr. K. Everaert
Prof. Dr. D.A. Galvao
Prof. Dr. O. Hes
Prof. Dr. J.J. Hsieh
Dr. T. Klatte
Prof. Dr. T. Kondo
Dr. R. Lacovelli
Prof. Dr. S. Lahme
Prof. Dr. D. Lightner
Prof. Dr. Y. Lotan
Prof. Dr. V. Margulis
Dr. F.E. Martins
Prof. Dr. S. Matin
Prof. Dr. B. Montgomery
Prof. Dr. R. Montironi
Prof. Dr. R.M. Morgan
Dr. U. Nagele
Dr. C. De Nunzio
Prof. Dr. W. Oosterlinck
Prof. Dr. P.J.S. Osther
Dr. F. Pellucchi
Prof. Dr. G. Ploussard
Dr. G. Procopio
Prof. Dr. S. Rais-Bahrami
Prof. Dr. M.J. Resnick
Dr. M. Rink
Prof. Dr. M. Rioux-Leclercq
Dr. O. Rodrigues-Faba
Dr. M. Roumiguie
Dr. M. Roscigno
Prof. Dr. J.J.M.C.H. de la Rosette
Prof. Dr. R.A. Santucci
Prof. Dr. C.D. Scales
Prof. Dr. A.B. Smith
Prof. Dr. M. Smith
Dr. R. Soler
Prof. Dr. G. Sonpavde
Mr. M. Speakman
Dr. G. Stewart
Prof. Dr. N. Suardi
Prof. Dr. G. Thalmann
Prof. Dr. D. Tiki
Prof. Dr. O. Traxer
Prof. Dr. B. Turkbey
Dr. M. Valerio
Prof. Dr. B.B. Voelzke
Dr. O. Wegelin
Dr. N. Wood
Dr. E. Xylinas
Prof. Dr. R.F. Youssef

Руководитель проекта – М.А. ГАЗИМИЕВ

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

д.м.н., проф. Б.Я. Алексеев
д.м.н., проф. А.В. Амосов
член-корр. РАН, д.м.н., проф. О.И. Аполихин
д.м.н., проф. Н.Д. Ахвледиани
д.м.н., проф. В.А. Божедомов
д.м.н., проф. А.З. Винаров
д.м.н. М.И. Волкова
д.м.н. З.К. Гаджиева
д.м.н. Н.К. Гаджиев
д.м.н., проф. Н.А. Григорьев
д.м.н., проф. М.А. Газимиев
д.м.н., проф. В.В. Дутов
д.м.н. Е.А. Ефремов
д.м.н., проф. А.В. Зайцев
д.м.н., проф. И.В. Казанская
к.м.н. А.С. Калпинский
академик РАН, д.м.н., проф. А.А. Камалов
д.м.н., проф. А.Д. Каприн
д.м.н., проф. Г.Р. Касян
д.м.н., проф. М.И. Коган
д.м.н., проф. Г.Г. Кривобородов
д.м.н., проф. И.В. Кузьмин
д.м.н., проф. О.Б. Лоран
член-корр. РАН, д.м.н., проф. В.Б. Матвеев
к.м.н. Д.А. Охоботов
д.м.н., проф. А.Ю. Павлов
д.м.н., проф. Т.С. Перепанова
к.м.н. В.В. Ромих
д.м.н., проф. В.И. Руденко
д.м.н., проф. И.Г. Русаков
д.м.н., проф. М.Е. Чалый

Аббревиатуры

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

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

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

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

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

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

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

Клинические рекомендации по опухолям верхних мочевыводящих путей

Клинические рекомендации по инвазивному и метастатическому раку мочевого пузыря

Клинические рекомендации по первичному раку уретры

Клинические рекомендации по раку предстательной железы

Клинические рекомендации по почечно-клеточному раку

Клинические рекомендации по раку яичка

Клинические рекомендации по раку полового члена

Клинические рекомендации по недержанию мочи

Клинические рекомендации по нейроурологии

Клинические рекомендации по сексуальной функции и репродуктивному здоровью

Клинические рекомендации по инфекциям в урологии

Клинические рекомендации по мочекаменной болезни

Клинические рекомендации по камням мочевого пузыря

Клинические рекомендации по детской урологии

Клинические рекомендации по травме в урологии

Клинические рекомендации по хронической тазовой боли

Клинические рекомендации по трансплантации почки

Клинические рекомендации по тромбопрофилактике при урологических операциях

Клинические рекомендации по COVID

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

M. Babjuk (председатель), M. Burger (вице-председатель), E. Compérat, P. Gontero, A.H. Mostafid, J. Palou, B.W.G. van Rhijn, M. Rouprêt, S.F. Shariat, R. Sylvester, R. Zigeuner

Помощники в составлении рекомендаций: O. Capoun, D. Cohen, J.L. Dominguez Escrig, V. Hernández, B. Peyronnet, T. Seisen, V. Soukup

Перевод: К.А. Ширанов

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

© Европейская ассоциация урологов, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ 5

1.1. Цели и задачи 5

1.2. Состав рабочей группы 5

1.3. Доступные публикации 5

1.4. История публикаций и резюме по изменениям 5

1.4.1. История публикаций 5

1.4.2. Резюме по изменениям 5

2. МЕТОДЫ 6

2.1. Поиск данных 6

2.2. Рецензирование 7

2.3. Будущие цели 7

3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ 7

3.1. Эпидемиология 7

3.2. Этиология 7

3.4. Резюме по данным литературы по эпидемиологии, этиологии и патогенезу 8

4. СТАДИРОВАНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ 8

4.1. Определение неинвазивного рака мочевого пузыря 8

4.2. Классификация TNM 8

3.3. Гистологические типы 8

4.3. Подразделение стадии T1 9

4.4. Гистологическая градация неинвазивного переходно-клеточного рака мочевого пузыря 9

4.5. Карцинома ***in situ*** и ее классификация 10

4.6. Вариабельность определения стадии и степени злокачественности между одним и разными исследователями 10

4.7. Другие перспективные морфологические параметры 10

4.8. Молекулярная классификация 11

5. ДИАГНОСТИКА 11

5.1. Анамнез пациента 11

5.2. Признаки и симптомы 11

5.3. Физикальное исследование 11

5.4. Методы визуализации 11

5.4.1. Компьютерная томография и экскреторная урография 11

4.9. Резюме по данным литературы и рекомендации по классификации рака мочевого пузыря 11

5.4.2. Ультразвуковое исследование 12

5.4.3. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография 12

5.5. Цитологическое исследование мочи 12

5.6. Исследование молекулярных маркеров в моче 12

5.7. Практическое применение цитологического исследования мочи и маркеров 13

5.7.1. Массовое обследование популяции, имеющей риск развития РМП 13

5.7.2. Обследование пациентов с гематурией или другими симптомами, позволяющими заподозрить наличие РМП (первичное выявление) 13

5.7.3. Наблюдение неинвазивного рака мочевого пузыря 13

5.7.3.1. Наблюдение пациентов с неинвазивным раком мочевого пузыря высокого риска 13
5.7.3.2. Наблюдение пациентов с неинвазивным раком мочевого пузыря низкого и промежуточного риска 13
5.8. Цистоскопия 14
5.9. Резюме по данным литературы и рекомендации по первичной диагностике неинвазивного рака мочевого пузыря 14
5.10. Трансуретральная резекция опухолей мочевого пузыря стадии Ta, T1 15
5.10.1. Стратегия операции 15
5.10.2. Хирургические и технические аспекты резекции опухоли 15
5.10.2.1. Хирургическая стратегия резекции (резекция по частям, en-bloc резекция) 15
5.10.2.2. Оценка качества резекции 15
5.10.2.3. Монополярная и биполярная резекция 15
5.10.2.4. Амбулаторная фульгурация и лазерная вапоризация 15
5.10.2.5. Резекция небольших папиллярных опухолей мочевого пузыря во время трансуретральной резекции предстательной железы 15
5.10.3. Биопсия мочевого пузыря 15
5.10.4. Биопсия простатического отдела уретры 16
5.11. Новые методы визуализации опухоли 16
5.11.1. Фотодинамическая диагностика (флуоресцентная цистоскопия) 16
5.11.2. Узкополосная визуализация 16
5.11.3. Дополнительные технологии 16
5.12. Повторная резекция 17
5.12.1. Выявление резидуальных образований и повышение стадии опухоли 17
5.12.2. Влияние повторной резекции на результаты лечения 17
5.12.3. Время выполнения повторной резекции 17
5.12.4. Запись результатов 17
5.13. Морфологическое заключение 17
5.14. Резюме по данным литературы и рекомендации по ТУР мочевого пузыря и протоколу патоморфологического исследования 17
6. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕЦИДИВА И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ 19
6.1. Опухоли стадии Ta, T1 19
6.2. Карцинома ***in situ*** ***21***
6.3. Стратификация пациентов по группам риска 21
6.4. Подгруппа опухолей самого высокого риска 21
6.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по стратификации неинвазивного рака мочевого пузыря 22
7. ЛЕЧЕНИЕ 22
7.1. Рекомендации по прекращению курения 22
7.2. Адъювантная терапия 22
7.2.1. Внутрипузырная химиотерапия 22
7.2.1.1. Однократная немедленная послеоперационная внутрипузырная химиотерапия 22
7.2.1.2. Дополнительная адъювантная внутрипузырная химиотерапия 23
7.2.1.4. Резюме по данным литературы – внутрипузырная химиотерапия 24
7.2.1.3. Оптимизация эффективности внутрипузырной химиотерапии 24
7.2.2. Внутрипузырная БЦЖ-иммунотерапия 24
7.2.2.1. Эффективность БЦЖ-терапии 24
7.2.2.2. Штаммы БЦЖ 25
7.2.2.3. Токсичность БЦЖ-терапии 25

7.2.2.4. Оптимальный режим БЦЖ-терапии 26
7.2.2.5. Оптимальная доза БЦЖ-терапии 27
7.2.2.6. Показания к БЦЖ-терапии 27
7.2.3. Комбинированная терапия 27
7.2.3.1. Комбинация внутрипузырной БЦЖ-терапии и химиотерапии по сравнению с БЦЖ-терапией в режиме монотерапии 27
7.2.3.2. Комбинированная терапия с применением интерферона 27
7.2.2.7. Резюме по данным литературы – БЦЖ-терапия 27
7.2.4. Особенности лечения карциномы *in situ* 28
7.2.4.1. Тактика лечения 28
7.2.4.2. Когортные исследования внутрипузырной БЦЖ-терапии или химиотерапии 28
7.2.4.3. Проспективные рандомизированные исследования внутрипузырной БЦЖ-терапии или химиотерапии 28
7.2.4.4. Лечение внепузырной карциномы *in situ* 28
7.2.4.5. Резюме по данным литературы – лечение карциномы *in situ* 28
7.3. Лечение при неэффективности внутрипузырной терапии 30
7.3.1. Неэффективность внутрипузырной терапии 30
7.3.2. Рецидивы и неэффективность внутрипузырной БЦЖ-терапии 30
7.3.3. Лечение при неэффективности БЦЖ-терапии и рецидива после БЦЖ-терапии 30
7.3.4. Резюме по данным литературы – лечение при внутрипузырном рецидиве 31
7.4. Радикальная цистэктомия при неинвазивном раке мочевого пузыря 32
7.5. Рекомендации по адъювантной терапии опухолей стадии Ta, T1 и карциномы ***in situ*** **32**
7.6. Рекомендации по лечению опухолей стадии Ta, T1 и карциномы ***in situ*** в зависимости от группы риска 33
7.7. Рекомендации по лечению больных с неэффективностью БЦЖ-терапии 34
8. НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С НЕИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ 34
8.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по наблюдению пациентов с неинвазивным раком мочевого пузыря 35
9. ЛИТЕРАТУРА (представлена в конце издания) 35
10. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ 35
11. ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ 36

1. Введение

1.1. Цели и задачи

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

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

1.2. Состав рабочей группы

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

1.3. Доступные публикации

Доступны краткие рекомендации как в печатном виде, так и в различных версиях для мобильных устройств на базе iOS и Android, в которых представлены основные данные из рекомендаций по НИРМП. Это сокращенные версии, которые требуют обращения к полному тексту рекомендаций. Опубликован ряд научных статей, последняя из которых датируется 2016 г. [4], а также несколько переводов всех версий рекомендаций. Все документы доступны на сайте ЕАУ: https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/.

1.4. История публикаций и резюме по изменениям

1.4.1. История публикаций

Первые рекомендации ЕАУ по раку мочевого пузыря были опубликованы в 2000 г. Настоящее печатное издание представляет собой ограниченное обновление рекомендаций 2019 г.

1.4.2. Резюме по изменениям

Во все разделы включены дополнительные данные. В следующих разделах сделаны наибольшие изменения:

- 4.7 «Редкие гистологические варианты и лимфососудистая инвазия»: раздел расширен, включена дополнительная информация по редким гистологическим вариантам;
- 7.3 «Лечение при неэффективности внутрипузырной терапии»: раздел значительно расширен, пересмотрены рис. 7.2, табл. 7.2 «Категории неэффективности внутрипузырной БЦЖ-терапии» и раздел 7.7 «Рекомендации по лечению больных с неэффективностью БЦЖ-терапии».

В следующих разделах изменены рекомендации:

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

Рекомендации	СР
При отсутствии ответа на БЦЖ-терапию показана радикальная цистэктомия (см. раздел 7.7)	Сильная
При отсутствии ответа на БЦЖ-терапию и противопоказаниях к радикальной цистэктомии (вследствие сопутствующих заболеваний) рекомендуется стратегия сохранения мочевого пузыря (внутрипузырная химиотерапия, внутрипузырная химиотерапия с микроволновой гипертермией, внутрипузырная химиотерапия с использованием EDMA, внутрипузырная или системная иммунотерапия, предпочтительно в рамках клинических исследований)	Слабая

7.7. Рекомендации по лечению больных с неэффективностью БЦЖ-терапии

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

2. Методы

2.1. Поиск данных

В клинических рекомендациях 2019 г. по НИРМП посредством структурированного литературного поиска найдены, сопоставлены и оценены новые и клинически значимые данные.

Рабочая группа провела обширный поиск литературы, охватывающий все аспекты рекомендаций по НИРМП. Из полученных статей исключены базовые исследования, серии случаев, отчеты и комментарии редакторов. Включены только исследования взрослых пациентов, результаты которых опубликованы на английском языке. Кроме того, поиск был ограничен с 8 июня 2018 г. по 16 мая 2019 г. Поиск проводился в базе данных Pubmed, Ovid, EMBASE и центральном реестре и базе Кокрейновских систематических обзоров. После дедубликации найдены и проанализированы 1124 статьи.

В настоящие рекомендации всего включена 31 новая публикация. Поисковая стратегия представлена по адресу: https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/?type=appendices-publications.

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

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

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

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

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

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

2.2. Рецензирование

Перед публикацией проведено рецензирование изменений, сделанных по результатам систематических обзоров. Кроме того, в 2019 г. выполнено рецензирование всех разделов рекомендаций.

2.3. Будущие цели

В обновления рекомендаций 2020 г. будут включены результаты продолжающихся и новых систематических обзоров. Они проводятся по стандартной методологии Кохрана для систематических обзоров; http://www.cochranelibrary.com/about/about-cochrane-systematic-reviews.html:.

В настоящее время проводятся следующие систематические обзоры:

- прогностическое исследование классификации ВОЗ 1973 и 2004 гг. и шкалы риска EORTC 2006 г. по индивидуальным данным пациентов при первичном РМП стадии Ta-T1;

3. Эпидемиология, этиология и патогенез

3.1. Эпидемиология

РМП занимает 7-е место по распространенности у мужчин и 11-е – у лиц обоих полов [8]. По всему миру стандартизированная по возрасту частота заболевания составляет 9,0 случая на 100 000 для мужчин и 2,2 случая на 100 000 для женщин [8]. В Европейском союзе (ЕС) стандартизированные по возрасту показатели встречаемости составляют 19,1 случая на 100 000 для мужчин и 4,0 случая на 100 000 для женщин [8]. В Европе самые высокие показатели стандартизированной по возрасту встречаемости наблюдаются в Бельгии (31 у мужчин, 6,2 у женщин), а самые низкие – в Финляндии (18,1 для мужчин, 4,3 для женщин) [8].

В 2012 г. стандартизированная по возрасту смертность во всем мире от РМП на 100 000 человек составила 3,2 случая у мужчин и 0,9 у женщин [8]. Показатели встречаемости и смертности широко варьируют между странами вследствие различий в факторах риска, особенностей выявления и диагностики и доступности лечения. При этом вариации отчасти связаны с различной методологией и качеством сбора данных [9]. В ряде реестров отмечается снижение встречаемости и смертности от РМП, что, вероятно, отражает уменьшение воздействия причинных факторов [10].

Примерно у 75% пациентов РМП при диагностике ограничен слизистой (стадия Ta, карцинома *in situ*) или подслизистой оболочкой (стадия T1); у больных молодого возраста (< 40 лет) этот показатель еще выше [11]. Эти категории имеет высокую распространенность вследствие длительной выживаемости во многих случаях и более низкой канцероспецифической смертности по сравнению с ИРМП [8, 9].

3.2. Этиология

Курение табака – важнейший фактор риска РМП, на который приходится почти 50% случаев [9, 10, 12, 13] (УД: 3). Табачный дым содержит ароматические амины и полициклические ароматические углеводороды, которые выделяются из организма через почки.

Производственное воздействие ароматических аминов, полициклических ароматических углеводородов и хлорированных углеводородов на рабочем месте – второй по важности фактор риска РМП, на который приходится до 10% всех случаев. Такой тип воздействия имеет место в основном на промышленных предприятиях, выпускающих и использующих краски, красители, металл и нефтепродукты [9, 10, 14, 15]. В развитых промышленных странах этот риск снижается за счет рекомендаций по технике безопасности на рабочем месте, поэтому у рабочих, занятых в химической промышленности, РМП теперь встречается не чаще, чем среди населения в целом [9, 14, 15].

Несмотря на то что отягощенный семейный анамнез не оказывает значимого влияния [16] и к настоящему времени не выявлено специфических генетических вариаций при РМП, генетическая предрасположенность оказывает влияние на частоту возникновения РМП посредством повышения чувствительности к другим факторам риска [9, 17–21]. Данный факт может обусловливать семейные случаи РМП с повышением риска у родственников первой и второй линии (отношение риска: 1⁄4 1,69, 95% доверительный интервал (ДИ): 1⁄4, 1,47–1,95, $p < 0,001$) [22].

Хотя важность количества выпиваемой жидкости до конца не ясна, хлорирование питьевой воды и последующий уровень тригалогенметанов имеют потенциально канцерогенный эффект, при

этом наличие примеси мышьяка в питьевой воде повышает риск [9, 23] (УД: 3). Прием мышьяка и курение имеют комбинированный эффект [24]. Связь между окрашиванием волос и риском остается неясной; предполагается, что риск повышен у пациентов с медленным ацетилированием NAT2 [9]. Особенности питания оказывают незначительное влияние. Флавоноиды и средиземноморская диета, характеризующаяся высоким потреблением овощей и ненасыщенных жирных кислот (оливкового масла) и умеренным потреблением белка, имеет протективный эффект в отношении риска РМП (отношение риска 0,85 (95% ДИ 0,77–0,93)) [25–30].

Воздействие ионизирующей радиации повышает риск РМП. Циклофосфамид и пиоглитазон имеют слабую связь с развитием РМП [9, 23, 31] (УД: 3). Влияние метаболических факторов (индекса массы тела, артериального давления, уровня глюкозы, холестерина и триглицеридов крови) до конца не изучено [32]. Кроме того, этиологическую роль может играть шистосомоз, хронический эндемический цистит, связанный с повторным инфицированием паразитом из класса трематод [9] (УД: 3).

3.3. Гистологические типы

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

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

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

4. Стадирование и классификация

4.1. Определение неинвазивного рака мочевого пузыря

Папиллярная опухоль, ограниченная слизистой и подслизистой оболочкой, относится к стадии Ta и T1 соответственно по классификации TNM [33]. Плоские, ограниченные слизистой оболочкой опухоли высокой степени злокачественности классифицируют как карциному in situ (Tis). При этих опухолях можно проводить трансуретральную резекцию (ТУР) и/или внутрипузырные инстилляции, и поэтому они объединены под общим названием НИРМП с точки зрения лечения. Термин «неинвазивный рак мочевого пузыря» описывает целую группу опухолей, и во всех случаях необходимо указывать стадию T, степень дифференцировки и другие характеристики опухоли (см. разделы 4.5, 4.7 и сайт International Collaboration on Cancer Reporting website: http://www.iccr-cancer.org/datasets/published-datasets/urinary-male-genital/carcinoma-of-the-bladder-cystectomy-cystoprostatec). Термин «поверхностный рак мочевого пузыря» больше не употребляется, поскольку он некорректен.

4.2. Классификация TNM

Принятая в 2009 г. Международным противораковым союзом (UICC) классификация TNM была пересмотрена в 2017 г. (8-е издание), однако изменения не коснулись опухолей мочевого пузыря (табл. 4.1) [33].

Таблица 4.1. Классификация рака мочевого пузыря, TNM, 2017

T – первичная опухоль
TX – первичная опухоль не может быть оценена T0 – нет данных о первичной опухоли Ta – неинвазивная папиллярная карцинома Tis – карцинома in situ: «плоская опухоль» T1 – опухоль распространяется на субэпителиальную соединительную ткань T2 – опухоль распространяется в мышечный слой T2a – опухолевая инвазия в поверхностную мышечную ткань (внутренняя половина) T2b – опухолевая инвазия глубокого мышечного слоя (наружная половина) T3 – опухоль распространяется в околопузырную жировую клетчатку T3a – микроскопическая инвазия T3b – макроскопическая инвазия (образование за пределами мочевого пузыря) T4 – опухолевая инвазия в одну из следующих структур: предстательная железа, матка, влагалище, стенка таза, брюшная стенка T4a – опухолевая инвазия в предстательную железу, матку или влагалище T4b – опухолевая инвазия в стенку таза или брюшную стенку

N – лимфатические узлы
NX – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены N0 – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах N1 – метастазы в единичном лимфоузле в малом тазу (гипогастральном, запирательном, наружном подвздошном или предкрестцовом) N2 – метастазы в нескольких лимфатических узлах в малом тазу (гипогастральных, запирательных, наружных подвздошных или предкрестцовых) N3 – метастазы в общем подвздошном лимфатическом узле (узлах)
M – отдаленные метастазы
MX – отдаленные метастазы не могут быть оценены M0 – нет отдаленных метастазов M1a – имеются метастазы в нерегионарных лимфоузлах M1b – имеются метастазы в других локализациях

4.3. Подразделение стадии T1

По данным ретроспективных когортных исследований, глубина и степень инвазии в собственную пластинку слизистой оболочки (подразделение стадии T1) имеют прогностическое значение [34, 35] (УД: 3). Такое разделение приводится в самой последней классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016 г. [36]. К настоящему времени не определена оптимальная система разделения стадии T1 [36, 37].

4.4. Гистологическая градация неинвазивного переходно-клеточного рака мочевого пузыря

В 2004 г. ВОЗ и Международное общество урологической патологии (ISUP) опубликовали новую классификацию неинвазивных переходно-клеточных опухолей, которая дает другую стратификацию пациентов по отдельным группам по сравнению с более старой классификацией ВОЗ 1973 г. [36, 38] (табл. 4.2, 4.3, рис. 4.1). В 2016 г. было опубликовано обновление системы градации ВОЗ 2004 г., в котором не было значимых изменений [36]. Настоящие рекомендации по-прежнему основаны на классификациях 1973 и 2004/2016 гг., поскольку в большинстве публикаций используется классификация 1973 г. [39].

Таблица 4.2. Классификация степени злокачественности РМП по ВОЗ 1973 и 2004/2016 гг. [36]

Градация по ВОЗ 1973 г.
Переходно-клеточная папиллома
1-я степень: высокодифференцированная
2-я степень: умеренно дифференцированная
3-я степень: низкодифференцированная
Градация по ВОЗ 2004/2016 гг. (папиллярные образования)
Папиллярная переходно-клеточная опухоль низкого злокачественного потенциала (PUNLMP)
Переходно-клеточная карцинома низкой степени злокачественности
Переходно-клеточная карцинома высокой степени злокачественности

В систематическом обзоре и метаанализе не показано, что классификация 2004/2016 гг. превосходит классификацию 1973 г. в прогнозировании рецидива и прогрессирования [39] (УД: 2a).

Следует отметить значительный сдвиг пациентов между прогностическими категориями в двух системах, например, увеличение числа пациентов с РМП высокой степени злокачественности (ВОЗ 2004/2016) вследствие включения части больных с РМП категории G2, несмотря на более благоприятный прогноз, чем у категории G3 (ВОЗ 1973) [39]. Согласно результатам многоцентрового анализа индивидуальных данных пациентов, за последние 10 лет пропорция опухолей, классифицируемых как PUNLMP, уменьшилась до очень низкого уровня [40]. Поскольку классификация ВОЗ 2004 г. к настоящему времени не полностью включена в прогностические модели, необходимо сравнить индивидуальные данные пациентов по обеим системам классификации при длительном наблюдении.

Гистологический спектр переходно-клеточного рака

Рис. 4.1. Стратификация опухолей в соответствии со степенью злокачественности по классификациям ВОЗ 1973 и 2004 гг. [41]*

** Опухоли G1 по классификации ВОЗ 1973 г. разделили на папиллярные переходно-клеточные образования низкого злокачественного потенциала (PUNLMP) и рак низкой степени злокачественности в классификации ВОЗ 2004 и 2016 гг., а опухоли G2 – на опухоли низкой и высокой степени злокачественности. Все опухоли G3 по классификации 1973 г. классифицируются как опухоли высокой степени злокачественности (воспроизведено с разрешения Elsevier).*

4.5. Карцинома *in situ* и ее классификация

Карцинома *in situ* представляет собой плоскую неинвазивную переходно-клеточную карциному высокой степени злокачественности. Ее можно пропустить во время цистоскопии или принять за воспалительные изменения, если не выполнить биопсию. Она часто имеет мультифокальный характер и может развиваться не только в мочевом пузыре, но также в верхних мочевыводящих путях, протоках предстательной железы и простатическом отделе уретры [42].

Классификация карциномы *in situ* по клиническому типу [43]:

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

Таблица 4.3. Гистологическая классификация плоских образований ВОЗ 2004 г.

• Пролиферация переходно-клеточного эпителия неясного злокачественного потенциала (плоский очаг изменений без атипии или папиллярных аспектов)
• Реактивная атипия (плоский очаг изменений с атипией)
• Атипия неясного значения
• Дисплазия переходно-клеточного эпителия
• Переходно-клеточная карцинома *in situ* всегда имеет высокую степень злокачественности

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

Наблюдаются значительные вариации среди морфологов в диагностике карциномы *in situ*, которая достигает согласия только в 70–78% случаев [41] (УД: 2а). Кроме того, существует вариабельность между исследователями в классификации опухолей стадии Та и отличии их от стадии Т1, а также в определении степени злокачественности по классификации 1997 и 2004 гг. В целом согласие по определению стадии и степени злокачественности составляет от 50 до 60% [45–48] (УД: 2а). В опубликованных сравнительных работах не подтверждено, что классификация ВОЗ 2004 г. имеет более высокую воспроизводимость, чем классификация 1973 г. [39].

4.7. Другие перспективные морфологические параметры

В настоящее время используется следующая классификация [49, 50]:

1. Переходно-клеточный рак (более 90% случаев).
2. Переходно-клеточные раки с частичной плоскоклеточной и/или железистой или трофобластной дифференцировкой.
3. Микропапиллярный переходно-клеточный рак.
4. Гнездный вариант (включая крупно-гнездный вариант) и микрокистозный переходно-клеточный рак.

5. Плазмоцитоидный, гигантоклеточный, перстневидный, диффузный, недифференцированный рак.
6. Лимфоэпителиома-подобный рак.
7. Некоторые переходно-клеточные раки с другими редкими вариантами дифференцировки.
8. Мелкоклеточные раки.
9. Саркоматоидный переходно-клеточный рак.

Описаны также другие варианты, встречающиеся крайне редко.

Некоторые варианты переходно-клеточного рака (например, микропапиллярный, плазмоцитоидный, гнездовой, саркоматоидный) имеют менее благоприятный прогноз, чем классические папиллярные опухоли высокой степени злокачественности [2, 51–58] (УД: 3).

Наличие лимфососудистой инвазии (ЛВИ) в препарате после ТУР связано с повышенным риском последующего повышения стадии и неблагоприятным прогнозом [59–63] (УД: 3).

4.8. Молекулярная классификация

В настоящее время изучается прогностическая роль молекулярных маркеров [64–68]. Несмотря на то что они выглядят перспективными, в особенности сложные подходы, например стратификация пациентов на основании молекулярной классификации, их не следует применять в рутинной клинической практике [69, 70].

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

Резюме по данным литературы	УД
Глубина инвазии опухоли классифицируется в соответствии с системой TNM	2a
Папиллярная опухоль, ограниченная слизистой и подслизистой оболочкой, относится к стадии Ta и T1 соответственно. Плоские, ограниченные слизистой оболочкой опухоли высокой степени злокачественности классифицируют как карциному *in situ* (Tis)	2a
Для гистологической классификации НИРМП следует использовать классификации ВОЗ 1973 и 2004 гг.	2a

Рекомендация	СР
Глубина инвазии опухоли классифицируется в соответствии с системой TNM 2017 г.	Сильная
Для гистологической классификации следует использовать классификации ВОЗ 1973 и 2004/2016 гг.	Сильная
Не используйте термин «поверхностный рак мочевого пузыря»	Сильная
При использовании термина «неинвазивный рак мочевого пузыря» в каждом конкретном случае следует указывать стадию и степень злокачественности	Сильная

5. Диагностика

5.1. Анамнез пациента

Тщательный сбор анамнеза является обязательным.

5.2. Признаки и симптомы

Наиболее частым симптомом при НИРМП является гематурия. По сравнению с микрогематурией макрогематурия в качестве первого симптома связана с более высокой степенью злокачественности [68]. Карциному *in situ* можно заподозрить у пациентов с симптомами нарушенного мочеиспускания, особенно накопительного характера.

5.3. Физикальное исследование

Обязательно проводится тщательное физикальное обследование, хотя оно не позволяет выявить НИРМП.

5.4. Методы визуализации

5.4.1. Компьютерная томография и экскреторная урография

Компьютерная томография (КТ) позволяет определить папиллярные опухоли мочевыводящих путей, которые могут выглядеть как дефекты наполнения или вызывать гидронефроз [72].

Экскреторная урография является альтернативным вариантом, если КТ недоступна [73] (УД: 2b), но, в частности, при ИРМП и раке верхних мочевыводящих путей КТ-урография более информативна, чем экскреторная урография (включая состояние лимфоузлов и прилегающих органов).

Необходимость выполнения КТ-урографии или экскреторной урографии во всех случаях обнаружения опухоли мочевого пузыря остается под вопросом из-за низкой частоты клинически значимых изменений [74–76] (УД: 2b). Частота опухолей верхних мочевыводящих путей невели-

ка (1,8%), но она возрастает до 7,5% при РМП, располагающемся в зоне треугольника Льето [75] (УД: 2b). Риск обнаружения опухоли верхних мочевыводящих путей во время наблюдения возрастает при многочисленных опухолях и опухолях высокого риска [77] (УД: 2b).

5.4.2. Ультразвуковое исследование

Трансабдоминальное УЗИ проводится в дополнение к физикальному исследованию, поскольку метод имеет относительно высокую чувствительность в диагностике различных патологий верхних и нижних мочевыводящих путей. УЗИ позволяет охарактеризовать образования почек, выявить гидронефроз и внутрипросветные образования в мочевом пузыре, но не позволяет исключить все возможные причины гематурии [78, 79] (УД: 3). Кроме того, УЗИ не дает возможности исключить наличие опухолей в верхних мочевыводящих путях, поэтому оно может заменить КТ-урографию.

5.4.3. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография

Роль мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) в диагностике и стадировании РМП до конца не определена. Недавно опубликован стандартизированный протокол описания результатов МРТ у пациентов с РМП, однако необходимо провести его валидацию [80].

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

5.5. Цитологическое исследование мочи

Исследование собранной при мочеиспускании мочи или смывов из мочевого пузыря на предмет наличия слущенных опухолевых клеток имеет высокую чувствительность при опухолях G3/высокой степени злокачественности (84%), но низкую чувствительность при РМП G1/низкой степени злокачественности (16%) [81]. Чувствительность цитологического исследования в диагностике карциномы in situ составляет 28–100% [82] (УД: 1b). Цитологическое исследование представляет собой полезный метод, в частности, в качестве дополнения к цистоскопии при наличии РМП G3/высокой степени злокачественности или карциномы in situ. Положительный результат цитологического исследования мочи, полученной при мочеиспускании, указывает на переходно-клеточную опухоль в любом месте мочевыводящих путей; однако отрицательный результат анализа не позволяет исключать наличие опухоли в мочевыводящих путях. Интерпретация цитологического исследования зависит от врача-лаборанта [83, 84]. На результат могут отрицательно повлиять небольшое количество клеток, инфекция мочевыводящих путей, наличие камней или внутрипузырные инстилляции, но у опытного специалиста специфичность метода превышает 90% [83] (УД: 2b).

В 2016 г. Парижская рабочая группа опубликовала стандартизированную систему описания результатов цитологического исследования мочи [85]:

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

Парижская система валидирована в ряде ретроспективных исследований [86, 87]. Сбор мочи проводится согласно рекомендациям, представленным в разделе 5.9. Как правило, достаточно одного центрифуга Cytospin из образца мочи [88]. При подозрительном результате цитологического исследования рекомендуется его повторить [89] (УД: 2b).

5.6. Исследование молекулярных маркеров в моче

Учитывая низкую чувствительность цитологического исследования мочи, разработаны многочисленные маркеры в моче [90]. Ни один из этих маркеров не принят в качестве стандартных анализов при диагностике или наблюдении в клинической практике или рекомендациях.

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

- чувствительность обычно выше за счет более низкой специфичности, сравнимой с цитологическим исследованием мочи [91–96] (УД: 3);
- доброкачественные изменения и БЦЖ-терапия влияют на уровень многих маркеров в моче [91–93] (УД: 1b);
- чувствительность и специфичность анализа на маркеры в моче зависят от клинического контекста (скрининг, первичная диагностика, наблюдение (при высоком риске, низком/промежуточном риске)) [92, 93] (УД: 3);

- выбор пациентов объясняет широкий разброс информативности маркеров, а низкая воспроизводимость может быть связана с отбором пациентов и сложностью используемых лабораторных методов [93, 94, 97–104];
- положительный результат цитологического исследования, тестов UroVysion (FISH), NMP-22, Ucyt+, FGFR3/TERT и анализа микросателлитов у пациентов с отрицательным результатом цистоскопии и отсутствием изменений в верхних мочевыводящих путях связан с риском раннего рецидива и, возможно, прогрессирования [98, 100, 103–107] (УД: 2b);
- если основной целью является не поиск маркеров с высокой чувствительностью и специфичностью, а отказ от выполнения ненужной цистоскопии, необходимо найти маркер с очень высокой отрицательной прогностической ценностью. Тест, который позволит прогнозировать отсутствие опухоли, окажет большое влияние на рутинную клиническую практику [108];
- в настоящее время в проспективных исследованиях оценивают новые тесты, которые основаны на различных молекулярных маркерах и имеют очень хорошую отрицательную прогностическую ценность [97, 99, 109–112].

5.7. Практическое применение цитологического исследования мочи и маркеров

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

5.7.1. Массовое обследование популяции, имеющей риск развития РМП

При скрининге на РМП в группах высокого риска для выявления гематурии можно применять анализ тест-полоской, а в случае положительного результата проводить исследование на FGFR3, NMP22 или UroVision [113, 114]. Низкая частота РМП в популяции и относительно длительное выполнение анализов ухудшают их применимость и экономическую эффективность [106, 114]. Регулярное применение для скрининга не рекомендуется [106, 113, 114].

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

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

5.7.3. Наблюдение неинвазивного рака мочевого пузыря

Проводились исследования, в которых сравнивали роль цитологического исследования мочи и анализа на маркеры во время наблюдения пациентов с НИРМП [97, 98, 110, 111, 115].

5.7.3.1. Наблюдение пациентов с неинвазивным раком мочевого пузыря высокого риска

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

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

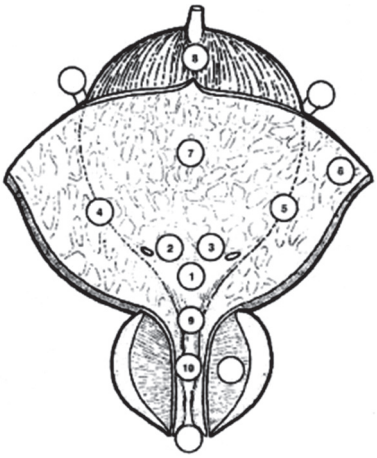
Чтобы уменьшить количество выполняемых цистоскопий, маркеры в моче должны позволить определять рецидив до того, как опухоли станут крупными и множественными. Ограничение цитологического исследования мочи состоит в низкой чувствительности к рецидивам опухолей низкой степени злокачественности. Ряд маркеров в моче имеют более высокую информативность, но по-прежнему не позволяют выявить половину опухолей низкой степени злокачественности, которые определяются при цистоскопии [92, 98] (УД: 1b).

Согласно современным данным, никакие маркеры в моче не могут заменить цистоскопию во время наблюдения и не позволяют снизить частоту выполнения цистоскопии. В одном из проспективных рандомизированных исследований показано, что наличие положительного результата анализа (анализа микросателлитов) позволяет улучшить качество контрольной цистоскопии [116] (УД: 1b). Это подтверждает вспомогательную роль неинвазивных анализов мочи, которые выполняются перед проведением контрольной цистоскопии [116] (см. раздел 8.1).

5.8. Цистоскопия

Диагноз папиллярного РМП в конечном итоге зависит от цистоскопического осмотра мочевого пузыря и гистологического исследования резецированного материала. Для диагностики карциномы *in situ* используют сочетание цистоскопии, цитологического исследования мочи и гистологического исследования биоптатов из нескольких участков мочевого пузыря [117].

Цистоскопию вначале проводят амбулаторно. Гибкий инструмент и топическое применение лубриканта с анестетиком позволяют с большей вероятностью провести исследование по сравнению с ригидным эндоскопом, особенно у мужчин [118, 119] (УД: 1b).



1 – треугольник Льето
2 – устье правого мочеточника
3 – устье левого мочеточника
4 – правая стенка
5 – левая стенка
6 – передняя стенка
7 – задняя стенка
8 – дно
9 – шейка
10 – задняя уретра

Рис. 5.1. Схема мочевого пузыря

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

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

Рекомендации	**СР**
Необходимо собирать анамнез пациента	Сильная
УЗИ почек и мочевого пузыря и/или КТ-урографию (или экскреторную урографию) можно использовать при первичном обследовании пациентов с гематурией	Сильная
При первичной диагностике РМП КТ-урографию следует выполнять только в отдельных случаях (например, при локализации опухоли в зоне треугольника Льето, множественных опухолях или опухолях высокой степени злокачественности)	Сильная
Цистоскопия рекомендована всем пациентам с симптомами, подозрительными на РМП, или при наблюдении. Ее нельзя заменить цитологическим исследованием или какими-либо другими неинвазивными методами	Сильная
У мужчин необходимо использовать гибкий уретроцистоскоп, если он имеется в наличии.	Сильная
При цистоскопии необходимо описывать все макроскопические характеристики опухоли (локализацию, размер, количество и внешний вид) и изменения слизистой оболочки. Рекомендуется использовать схему мочевого пузыря (рис. 5.1)	Сильная
Рекомендуется использовать цитологический анализ мочи, полученной при мочеиспускании, в дополнение к цистоскопии для прогнозирования наличия опухолей высокой степени злокачественности	Сильная
Цитологическое исследование выполняют на свежем образце мочи с соответствующей фиксацией	Сильная
Для цитологического исследования используют не менее 25 мл свежей мочи или мочи с адекватной фиксацией. Утренняя моча не подходит для исследования из-за часто выявляемого цитолиза	Сильная
Для описания результатов цитологического исследования необходимо использовать Парижскую систему	Сильная

5.10. Трансуретральная резекция опухолей мочевого пузыря стадии Ta, T1

5.10.1. Стратегия операции

Цель операции ТУР при опухолях стадии Ta, T1 заключается в том, чтобы поставить правильный диагноз и полностью удалить все видимые образования. Эта операция крайне важна для диагностики и лечения РМП. ТУР следует проводить пошагово, соблюдая следующую схему [120, 121] (см. раздел 5.14).

Этапы операции, необходимые для успешного выполнения ТУР, включают оценку факторов, позволяющих определить риск заболевания (количество опухолей, размер, мультифокальный рост, характер роста, подозрение на наличие карциномы *in situ*, рецидивная или первичная опухоль), стадии (бимануальная пальпация под анестезией, оценка клинической стадии опухоли), адекватности резекции (визуально полная резекция, наличие мышцы в дне резекции) и осложнений (например, перфорации) [120, 121]. Для измерения размера самой крупной опухоли можно использовать резекционную петлю, диаметр которой составляет около 1 см. Характер роста опухоли может быть сидячим, узловым, папиллярным или плоским.

5.10.2. Хирургические и технические аспекты резекции опухоли

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

Хорошая резекция обеспечивает благоприятный прогноз [114]. Полную резекцию можно выполнить по частям или en-bloc [120, 123].

- Резекция по частям (отдельные срезы экзофитной части опухоли, подлежащей стенки мочевого пузыря и краев резекции) дает хорошую информацию по вертикальному и горизонтальному распространению опухоли [124] (УД: 2b).
- При отдельных экзофитных опухолях можно выполнить резекцию en-bloc монополярной или биполярной петлей, тулиевым или гольмиевым лазером. Высокое качество резекции опухолей подтверждается наличием детрузора в 96–100% случаев [120, 125–128] (УД: 1b).

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

5.10.2.2. Оценка качества резекции

Показано, что отсутствие детрузора в препарате связано со значительно более высоким риском резидуальной опухоли, рецидива и недооценки стадии [129] (УД: 1b). Наличие детрузора в препарате считается суррогатным критерием качества резекции и является обязательным (кроме опухолей стадии TaG1/низкой степени злокачественности).

С накоплением опыта результаты ТУР улучшаются, что свидетельствует о роли программ обучения [131]. В настоящее время развивается виртуальное обучение на симуляторах [121]. Необходимо определить его роль в системе обучения.

5.10.2.3. Монополярная и биполярная резекция

По сравнению с монополярной резекцией биполярная электрокоагуляция позволяет уменьшить риск осложнений (например, перфорации мочевого пузыря из-за стимуляции запирательного нерва) и получить более качественный препарат для морфологического исследования. Тем не менее результаты остаются противоречивыми [132–135].

5.10.2.4. Амбулаторная фульгурация и лазерная вапоризация

У пациентов с небольшими опухолями стадии Ta низкой степени злокачественности/G1 в анамнезе прижигание (фульгурация) или лазерная вапоризация небольших папиллярных рецидивных образований в амбулаторных условиях позволяет уменьшить травматичность лечения [136, 137] (УД: 3). К настоящему времени не проводилось проспективных сравнительных исследований, в которых бы оценивали онкологические результаты.

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

В литературе представлены ограниченные ретроспективные данные по результатам резекции папиллярных образований мочевого пузыря, выявленных во время цистоскопии перед ТУР предстательной железы. При условии папиллярного характера этих опухолей, относительно небольшого размера и небольшого числа после их резекции можно продолжить ТУР предстательной железы. При этом отсутствует точная оценка риска [138, 139].

5.10.3. Биопсия мочевого пузыря

Карцинома *in situ* может представлять собой бархатистый участок красноватого цвета, неотличимый от воспаления. Кроме того, она может быть невидимой. По этой причине рекомендуется брать

биопсию из всех участков измененного переходно-клеточного эпителия. При положительном результате цитологического исследования или наличии в анамнезе РМП G3/высокой степени злокачественности, а также при опухолях непапиллярного характера показана мультифокальная биопсия слизистой, имеющей нормальный вид, с картированием [140, 141]. Для получения репрезентативной картины необходимо взять биопсию слизистой из треугольника, основания, правой, левой боковой стенки, передней и задней стенки мочевого пузыря [140, 141]. При доступности оборудования фотодинамическая диагностика (ФДД) повышает чувствительность рандомной биопсии.

5.10.4. Биопсия простатического отдела уретры

У мужчин с НИРМП описано поражение простатического отдела уретры и протоков предстательной железы. Palou и соавт. [142] показали, что у 128 мужчин с РМП стадии T1G3 частота карциномы in situ в простатическом отделе уретры составляла 11,7% (УД: 2b). Риск поражения простатического отдела уретры и протоков предстательной железы выше, если опухоль расположена в треугольнике Льето или шейке мочевого пузыря, при наличии карциномы in situ мочевого пузыря и множественных опухолей [143] (УД: 3). На основании этих данных в ряде случаев рекомендуется выполнить биопсию простатической уретры (см. рекомендации в разделе 5.14) [142, 144, 145].

5.11. Новые методы визуализации опухоли

Стандартная цистоскопия и ТУР проводятся при обычном («белом») освещении. Однако использование такого освещения приводит к тому, что некоторые образования остаются невидимыми, в связи с чем были разработаны новые методы.

5.11.1. Фотодинамическая диагностика (флуоресцентная цистоскопия)

ФДД выполняется с использованием фиолетового освещения после введения в мочевой пузырь 5-аминолевулиновой кислоты (ALA) или гексаминолевулиновой кислоты (HAL). Показано, что биопсия и резекция с использованием флуоресцентного метода более чувствительны, чем стандартные операции, в выявлении злокачественных опухолей, в частности карциномы *in situ* [146, 147] (УД: 1a). Согласно результатам систематических обзоров и метаанализов, ФДД превышает по чувствительности эндоскопию при обычном освещении в объединенной оценке анализов как на уровне пациента (92 и 71%), так и на уровне биопсии (93 и 65%) [147]. В проспективном рандомизированном исследовании не подтверждено, что положительный результат цитологического исследования перед ТУР повышает частоту выявления РМП [148].

ФДД имеет более низкую специфичность, чем эндоскопия при обычном освещении (63 и 81%) [147]. Ложноположительные результаты возможны в случае воспаления, недавно выполненной ТУР и в первые три месяца после проведения БЦЖ-терапии [149, 150] (УД: 1a).

В проспективных рандомизированных исследованиях оценивали влияние ТУР с использованием ALA-флуоресценции на частоту рецидива РМП. В систематическом обзоре и метаанализе, включавшем 14 рандомизированных исследований (n = 2906), сравнивали ФДД с ALA (6 исследований) и HAL (9 исследований). Результаты свидетельствуют о снижении частоты рецидива при ближайшем и отдаленном наблюдении. При этом не выявлено различий в показателях прогрессирования и смертности. В анализе отмечены различия между исследованиями и риск искажений по технике операции и публикации результатов [151] (УД: 1a).

В рандомизированном исследовании показано снижение риска рецидива и прогрессирования после ТУР-биопсии под контролем ФДД по сравнению со стандартной ТУР-биопсией [152]. Данные результаты необходимо валидировать в последующих исследованиях.

5.11.2. Узкополосная визуализация

В методе узкополосной визуализации (NBI) повышается контраст между нормальным переходно-клеточным эпителием и опухолевой тканью с усиленным кровотоком. В когортных исследованиях, а также небольшом одноцентровом проспективном рандомизированном исследовании показано улучшение выявления рака при осмотре мочевого пузыря гибким цистоскопом в режиме NBI, биопсии и резекции под контролем NBI [153–156] (УД: 3b). В рандомизированном исследовании оценивали снижение риска рецидива РМП при использовании NBI во время ТУР. Несмотря на то что в целом в исследовании получены отрицательные результаты, при опухолях низкого риска (pTa низкой степени злокачественности, < 30 мм, отсутствие карциномы in situ) отмечалось снижение частоты рецидива [157] (УД: 1b).

5.11.3. Дополнительные технологии

Конфокальная лазерная микроэндоскопия основана на использовании визуализирующего датчика с высоким разрешением, разработанного для определения степени злокачественности во время эндоско-

пического исследования в режиме реального времени. Метод требует дальнейшей валидации [158]. Система профессионального усиления изображения Storz (IMAGE1 S, прежнее название SPIES) включает четыре различные линии спектра. К настоящему времени не получено проспективных данных [159].

5.12. Повторная резекция

5.12.1. Выявление резидуальных образований и повышение стадии опухоли

В литературе показан значительный риск резидуальной опухоли после ТУР РМП стадии Ta, T1 [123] (УД: 1b).

По данным недавно опубликованного систематического обзора, в котором проанализировали 8409 пациентов с РМП стадии Ta/высокой степени злокачественности и T1, риск сохранения опухоли при стадии T1 составляет 51%, а недооценки стадии – 8%. В анализе также показан высокий риск резидуальной опухоли при РМП стадии Ta, но результаты основаны на небольшом количестве пациентов. В большинстве случаев резидуальная опухоль выявляется в зоне первичной резекции [148] (УД: 1a).

По данным другого метаанализа (n = 3556), при стадии T1 частота выявления резидуальной опухоли и повышения стадии до ИРМП остается высокой даже в подгруппе пациентов с наличием детрузора в препарате. В подгруппе из 1565 больных РМП стадии T1 и наличием детрузора в препарате резидуальная опухоль выявлена в 58%, а в 11% случаев была повышена стадия [161].

5.12.2. Влияние повторной резекции на результаты лечения

Показано, что повторная ТУР повышает безрецидивную выживаемость (БРВ) [162, 163] (УД: 2a), улучшает результаты БЦЖ-терапии [164] (УД: 3) и дает важную прогностическую информацию [165–168] (УД: 3).

По данным ретроспективного анализа крупной когорты из 2451 пациента с РМП стадии T1G3/высокой степени злокачественности после БЦЖ-терапии, которым проводилось лечение в нескольких клиниках, выполнение повторной резекции (n = 935) улучшает БРВ, выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ) только при отсутствии детрузора в препарате после первой резекции [169] (УД: 3).

5.12.3. Время выполнения повторной резекции

В ретроспективном анализе показано, что повторная резекция через 14–42 дня повышает БРВ и ВБП по сравнению с ее выполнением через 43–90 дней [170] (УД: 3). На основании этих данных в отдельных случаях через 2–6 недель после первичной резекции рекомендуется повторная ТУР (в разделе 5.14 представлены рекомендации по отбору пациентов).

5.12.4. Запись результатов

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

5.13. Морфологическое заключение

Морфологическое исследование препарата после ТУР и биопсии является важным этапом диагностики и определения тактики лечения РМП [171]. Рекомендуется тесное сотрудничество между урологом и морфологом. Для правильной патоморфологической оценки крайне важно высокое качество резецированной и отправленной на исследование ткани. Для правильной оценки категории T требуется достаточное количество мышечной ткани. Чтобы получить всю необходимую информацию, при заборе ткани, обработке и исследовании необходимо соблюдать представленные ниже рекомендации (см. раздел 5.14) [172, 173]. В сложных случаях необходимо отправить препарат на пересмотр морфологу, специализирующемуся на патологии органов мочеполовой системы.

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

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

Рекомендации	СР
При подозрении на РМП рекомендуется выполнить ТУР с последующим морфологическим исследованием препарата в качестве метода диагностики и первого шага в лечении	Сильная
Пациентам с рецидивом небольших образований при наличии в анамнезе опухолей стадии Ta низкой степени злокачественности/G1 можно выполнять прижигание (фульгурацию) или лазерную вапоризацию в амбулаторных условиях	Слабая
ТУР следует проводить пошагово, соблюдая следующую схему: • бимануальная пальпация под анестезией. Можно не проводить при НИРМП или планировании раннего лечения ИРМП; • введение резектоскопа под визуальным контролем с осмотром всей уретры; • осмотр всего переходно-клеточного слоя мочевого пузыря; • биопсия простатического отдела уретры (если показана); • биопсия мочевого пузыря биотомом (если показана); • резекция опухоли; • оформление протокола операции; • точное описание препаратов, направленных на морфологическое исследование	Сильная
Необходимо выполнить отдельные шаги:	
Резекция единым блоком или поэтапно, включения экзофитную часть опухоли, подлежащую стенку мочевого пузыря с детрузором и края зоны резекции. Кроме опухолей стадии TaG1, обязательно наличие детрузора в препарате	Сильная
Следует максимально избегать электрокоагуляции во время ТУР, чтобы не повредить препарат	Сильная
Необходимо взять биопсию из любого измененного участка. Биопсия внешне нормальной слизистой (треугольник Льето, дно мочевого пузыря, правая, левая, передняя и задняя стенки мочевого пузыря) рекомендуется только в случае положительного результата цитологического исследования мочи, опухоли высокой степени злокачественности/G3 в анамнезе или если экзофитная опухоль не выглядит как папиллярная. Если доступно оборудование, следует выполнить биопсию под контролем ФДД	Сильная
Биопсия простатического отдела уретры рекомендуется в тех случаях, когда опухоль расположена в шейке пузыря, имеется или подозревается карцинома *in situ*, положительный результат цитологического исследования без наличия опухоли в мочевом пузыре или при видимых изменениях в простатическом отделе уретры. Если биопсия не сделана в ходе первичной ТУР, ее необходимо выполнить при повторной резекции	Сильная
Биопсию простатической уретры берут из зоны изменений и преколликулярной области (между 5 и 7 часами условного циферблата) с помощью резекционной петли. При первичных неинвазивных опухолях, когда нет оснований подозревать прорастание в строму, можно выполнить «холодную» биопсию с помощью щипцов	Слабая
Для улучшения визуализации опухоли следует использовать дополнительные методы (ФДД, NBI), если они доступны	Слабая
Биоптаты из различных зон и резецированные фрагменты необходимо направлять морфологу в отдельных контейнерах и с отдельными надписями	Слабая
В протоколе ТУР следует описать локализацию, внешний вид и размер опухоли, все этапы операции, а также степень и полноту резекции	Сильная
При положительном результате цитологического исследования и отсутствии изменений при цистоскопии необходимо исключить переходно-клеточный рак верхних мочевыводящих путей, карциному *in situ* мочевого пузыря (мультифокальная биопсия или биопсия под контролем ФДД) и поражение простатического отдела уретры (биопсия)	Сильная
Показания для повторной ТУР включают следующее:	
• неполная резекция опухоли при первичной ТУР; • если в препарате после первичной резекции нет мышечной ткани, кроме случаев опухолей стадии TaG1 и первичной карциномы *in situ*; • во всех случаях опухолей T1	Сильная
При наличии показаний повторную ТУР выполняют через 2–6 недель после первой резекции. Она должна включать резекцию зоны локализации первичной опухоли	Слабая
Необходимо анализировать результаты повторной ТУР, поскольку они отражают качество первичной резекции	Слабая
Рекомендуется информировать морфолога о предыдущем лечении (внутрипузырная, лучевая терапия и т.д.)	Сильная
В протоколе гистологического исследования следует указать локализацию опухоли, ее степень злокачественности и стадию, наличие лимфососудистой инвазии или необычного гистологического варианта, наличие карциномы *in situ* и то, присутствует ли в препарате участок детрузора	Сильная

6. Прогнозирование рецидива и прогрессирования рака мочевого пузыря

6.1. Опухоли стадии Ta, T1

Тактика лечения зависит от прогноза пациента. Для индивидуального прогнозирования ближайшего и отдаленного риска рецидива и прогрессирования РМП группа по лечению рака мочеполовой системы Европейской организации по изучению и лечению рака (EORTC) разработала шкалы и таблицы рисков [161]. Они основаны на базе данных, включающей 2596 пациентов с РМП стадии Ta и T1, которые были рандомизированы в 7 исследованиях EORTC. Больных, у которых выявлена только карцинома *in situ*, в эту базу не включали. Внутрипузырная терапия, в основном химиотерапия, проводилась 78% пациентов. При этом им не выполнялась повторная ТУР или поддерживающий курс БЦЖ-терапии.

Балльная шкала оценки основана на шести наиболее важных клинических и патологических факторах, которые представлены в табл. 6.1. В ней также описана шкала, применяемая к различным факторам при расчете общего балла для оценки рецидива и прогрессирования. В таблице 6.2 показаны стратифицированные общие показатели по четырем категориям, которые отражают различные вероятности рецидива и прогрессирования через год и 5 лет [174] (УД: 2a).

Таблица 6.1. Балльная шкала оценки риска прогрессирования и рецидивирования

Фактор	**Рецидив**	**Прогрессирование**
Количество опухолей		
1	0	0
2–7	3	3
> 8	6	3
Диаметр опухоли, см		
< 3	0	0
≥ 3	3	3
Предыдущая частота рецидивов в год		
Первичная опухоль	0	0
≤ 1	2	2
> 1	4	2
Категория		
Ta	0	0
T1	1	4
Сопутствующая карцинома in situ		
Нет	0	0
Да	1	6
Степень злокачественности		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Общий балл	**0–17**	**0–23**

Таблица 6.2. Вероятность рецидива и прогрессирования заболевания в соответствии с общей суммой баллов

Балл по рецидиву	**Вероятность рецидивирования в течение года**		**Вероятность рецидивирования в течение 5 лет**	
	%	(95% ДИ)	%	(95% ДИ)
0	15	(10–19)	31	(24–37)
1–4	24	(21–26)	46	(42–49)
5–9	38	(35–41)	62	(58–65)
10–17	61	(55–67)	78	(73–84)

Балл по прогрессированию	Вероятность прогрессирования в течение года		Вероятность прогрессирования в течение 5 лет	
	%	(95% ДИ)	%	(95% ДИ)
0	0,2	(0–0,7)	0,8	(0–1,7)
2–6	1	(0,4–1,6)	6	(5–8)
7–13	5	(4–7)	17	(14–20)
14–23	17	(10–24)	45	(35–55)

Примечание. Электронные калькуляторы для табл. 6.1 и 6.2 включены в мобильные приложения Apple и Android по ссылке: https://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/download_disclaimer.htm.

В недавно опубликованном исследовании авторы рассчитывали прогноз у пациентов с РМП промежуточного риска, которые получали химиотерапию. Больных РМП стадии Ta G1/G2, получивших химиотерапию, стратифицировали на три группы риска рецидива, в зависимости от наличия рецидива в анамнезе, ранее проводимой внутрипузырной химиотерапии, степени злокачественности, количества опухолей и проведения адъювантной химиотерапии [175].

Организация Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO) (Испанская группа по онкологической урологии) опубликовала шкалу оценки в баллах для пациентов, получавших БЦЖ-терапию, которая позволяет прогнозировать ближайший и отдаленный риск рецидива и прогрессирования. Она основана на анализе 1062 пациентов из четырех клинических исследований CUETO, в которых сравнивали различные варианты внутрипузырной БЦЖ-терапии. Пациенты получали 12 инстилляций в течение 5–6 месяцев, им не проводилось немедленной послеоперационной внутрипузырной химиотерапии или повторной ТУР. Шкала оценки включает семь прогностических факторов:

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

При использовании табл. 6.1 и 6.2 расчетный риск рецидива ниже, чем полученный по таблицам EORTC. Вероятность прогрессирования ниже только в случае РМП высокого риска [176] (УД: 2a). Более низкий риск в таблицах CUETO может быть связан с использованием БЦЖ-терапии, которая является более эффективной формой внутрипузырной терапии.

Прогностическое значение шкалы EORTC подтверждено данными больных в исследованиях CUETO, которым проводилась БЦЖ-терапия, и отдаленными результатами наблюдения независимой группы пациентов [177, 178] (УД: 2a).

В исследовании EORTC 1812 пациентов с РМП промежуточного и высокого риска без карциномы *in situ* получали поддерживающий курс БЖЦ-терапии в течение 1–3 лет. Результаты показали, что предыдущая частота рецидивов и количество опухолей являются наиболее важными прогностическими факторами рецидива, стадия и степень злокачественности – прогрессирования заболевания и канцероспецифической выживаемости, а возраст и степень злокачественности – общей выживаемости. У пациентов с РМП стадии T1G3 прогноз неблагоприятный, с показателями одно- и пятилетней выживаемости без прогрессирования 11,4 и 19,8% соответственно. На основании этих данных разработаны новые таблицы риска EORTC для больных, которые получали БЦЖ-терапию [179] (УД: 2a).

Для отдельных популяций пациентов описаны дополнительные прогностические факторы.

- При РМП стадии T1G3 женский пол и карцинома in situ в простатическом отделе уретры являются важными прогностическими факторами у пациентов, которым проводился индукционный курс БЦЖ-терапии, так же как и возраст, размер опухоли и наличие карциномы *in situ* у больных, получавших БЦЖ-терапию (у 62% выполнен только индукционный курс) [142, 180] (УД: 2b).
- Особое внимание следует уделять пациентам с РМП стадии T1G3 в псевдодивертикуле мочевого пузыря, поскольку в стенке дивертикула отсутствует мышечный слой [181] (УД: 3).
- При РМП высокого риска стадия опухоли при выполнении второй ТУР является неблагоприятным прогностическим фактором [166–168] (УД: 3).
- Рецидив после трех месяцев считается наиболее важным прогностическим фактором прогрессирования опухолей T1G2 после ТУР [182] (УД: 2b).

- Прогностическое значение морфологических факторов обсуждается в других разделах (см. раздел 4.6). Требуется провести больше исследований для оценки роли молекулярных маркеров в улучшении прогностической точности предложенных в настоящее время таблиц риска [177, 183].
- Предоперационное отношение нейтрофилов к лимфоцитам может иметь прогностическое значение при НИРМП, однако необходимо провести дальнейшую валидизацию [184].

6.2. Карцинома *in situ*

Без лечения карцинома *in situ* в 54% случаев прогрессирует до ИРМП [185] (УД: 3). К сожалению, отсутствуют достоверные прогностические факторы, однако в ряде исследований показано, что прогноз ухудшается при одновременном наличии карциномы in situ и опухолей стадии T1 по сравнению с первичной карциномой *in situ* [186, 187], в случае обширной карциномы in situ [188] и карциномы in situ в области простатического отдела уретры [142] (УД: 3).

Ответ на внутрипузырную БЦЖ-терапию или химиотерапию является важным прогностическим фактором последующего прогрессирования и смерти от РМП [176–178, 182]. У 10–20% больных с полным ответом на терапию в последующем наблюдается прогрессирование до ИРМП, а при неэффективности внутрипузырной терапии этот показатель достигает 66% [189, 190] (УД: 2а).

6.3. Стратификация пациентов по группам риска

Рабочая группа ЕАУ рекомендует стратифицировать пациентов по трем группам риска. В таблице 6.3 представлены критерии этих групп риска с учетом вероятностей рецидивирования и в особенности прогрессирования из таблиц EORTC.

6.4. Подгруппа опухолей самого высокого риска

На основании прогностических факторов можно выделить из опухолей высокого риска группу с самым высоким риском прогрессирования. К ней относятся опухоли стадии T1G3/высокой степени злокачественности с сопутствующей карциномой *in situ*, множественные и/или крупные опухоли T1G3/высокой степени злокачественности и/или рецидивные опухоли T1G3/высокой степени злокачественности, T1G3/ высокой степени злокачественности + карцинома in situ в простатическом отделе уретры, некоторые редкие гистологические варианты и опухоли стадии T1 с лимфососудистой инвазией (табл. 6.3).

Таблица 6.3. Стратификация по группам риска

Стратификация по группам риска	**Характеристики**
Опухоли низкого риска	Первичные единичные опухоли стадии Ta, G1 (PUNLMP, низкой степени злокачественности*), размером < 3 см, без карциномы *in situ*
Опухоли промежуточного риска	Все опухоли, не попадающие в две смежные категории (между категориями низкого и высокого риска)
Опухоли высокого риска	Любые из указанных ниже: • опухоли стадии T1; • • опухоли G3/высокой степени злокачественности**; • карцинома *in situ*; • многочисленные, рецидивные и крупные (> 3 см) опухоли стадии Ta G1G2 (в данном случае должны быть представлены все характеристики)*
	Подгруппа опухолей самого высокого риска:
	Опухоли стадии T1G3/высокой степени злокачественности + карцинома *in situ*, множественные и/или крупные опухоли T1G3/высокой степени злокачественности и/или рецидивные опухоли T1G3/высокой степени злокачественности, T1G3/высокой степени злокачественности + карцинома *in situ* в простатическом отделе уретры, опухоли необычного гистологического типа, лимфососудистая инвазия

В таблице 7.2 представлено подразделение опухолей высокого риска для клинических интересов:
** низкая степень злокачественности включает G1 и G2;*
*** высокая степень злокачественности включает часть опухолей G2 и все опухоли G3 (см. рис. 4.1)*

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

Резюме по данным литературы	УД
Шкала EORTC и таблицы риска позволяют индивидуально прогнозировать ближайший и отдаленный риск рецидива и прогрессирования НИРМП	2a
Больных РМП стадии Ta G1/G2, получивших химиотерапию, можно стратифицировать на три группы риска рецидива в зависимости от наличия рецидива в анамнезе, ранее проводимой внутрипузырной химиотерапии, степени злокачественности, количества опухолей и проведения адъювантной химиотерапии	2a-b
Шкала CUETO позволяет прогнозировать ближайший и отдаленный риск рецидива и прогрессирования у больных, получавших БЦЖ-терапию в течение 5–6 месяцев	2a
У пациентов, которые получают поддерживающий курс БЦЖ-терапии, предыдущая частота рецидивов и количество опухолей являются наиболее важными прогностическими факторами рецидива; стадия и степень злокачественности являются наиболее важными прогностическими факторами прогрессирования заболевания и канцероспецифической выживаемости; возраст и степень злокачественности являются наиболее важными прогностическими факторами общей выживаемости	2a

Рекомендации	СР
Стратифицируйте пациентов по трем группам риска в соответствии с табл. 6.3	Сильная
Используйте таблицы риска EORTC и калькуляторы для оценки индивидуального прогноза риска рецидива опухоли и ее прогрессирования спустя различное время после ТУР	Сильная
Для индивидуального прогнозирования рецидива и прогрессирования опухоли у пациентов, которые получают БЦЖ-терапию, следует использовать таблицы риска CUETO и новые таблицы риска EORTC	Сильная

7. Лечение

7.1. Рекомендации по прекращению курения

Показано, что курение повышает риск прогрессирования и рецидива опухоли [191, 192] (УД: 3). Хотя остается неясным, влияет ли отказ от курения положительно на результаты лечения РМП, всем курильщикам следует рекомендовать бросить курить, учитывая общие риски, связанные с курением табака [181, 193–195] (УД: 3).

7.2. Адъювантная терапия

7.2.1. Внутрипузырная химиотерапия

Хотя ТУР позволяет полностью удалить опухоли стадии Ta, T1, они могут рецидивировать и прогрессировать в ИРМП. Высокая вариабельность в трехмесячной частоте рецидива свидетельствует о том, что ТУР выполнена не полностью или провоцирует рецидив у значительной части пациентов [123]. По этой причине всем пациентам необходимо проводить адъювантную терапию.

7.2.1.1. Однократная немедленная послеоперационная внутрипузырная химиотерапия

Однократная немедленная внутрипузырная химиотерапия действует посредством разрушения циркулирующих опухолевых клеток после ТУР и аблативного влияния (хеморезекции) на резидуальные опухолевые клетки в зоне резекции и мелкие незамеченные опухоли [196–199] (УД: 3).

В четырех крупных метаанализах, которые включали от 1476 до 3103 больных, показано, что однократная немедленная внутрипузырная химиотерапия после ТУР значительно снижает частоту рецидивирования по сравнению с ТУР без химиотерапии [200–203] (УД: 1a). В систематическом обзоре и метаанализе индивидуальных данных 2278 пациентов [200] однократная внутрипузырная химиотерапия позволила снизить пятилетнюю частоту рецидивов на 14%, с 59 до 45%. Для профилактики одного рецидива в течение 5 лет необходимо пролечить 7 пациентов. Внутрипузырная химиотерапия эффективна только у пациентов с низкой частотой рецидива (один рецидив в год и реже) и показателем рецидива по шкале EORTC < 5. У больных с показателем по шкале EORTC 5 баллов и выше и/или частотой рецидива > 1 в год внутрипузырная терапия в виде однократного адъювантного лечения неэффективна.

К настоящему времени не проводилось рандомизированных исследований, посвященных сравнению препаратов [200–203].

В качестве внутрипузырной химиотерапии успешно применяются митомицин C (MMC), эпирубицин и пирарубицин [200]. По данным рандомизированного исследования (около 200 пациентов в каждой группе), однократная инстилляция гемцитабина по эффективности превосходит плацебо (физиологический раствор) [204], с низкими показателями токсичности [204].

Эти результаты противоречат предыдущему исследованию, в котором была ниже длительность инстилляции [205]. В исследовании Böhle и соавт. в обеих группах использовали промывную

систему физиологическим раствором в течение 24 часов после операции, что может объяснять низкую частоту рецидива в контрольной группе и поднимает вопрос об эффективности промывной системы в профилактике раннего рецидива [205]. В двух метаанализах показана эффективность непрерывной ирригации мочевого пузыря физиологическим раствором для профилактики раннего рецидива [206, 207].

Профилактика имплантации опухолевых клеток должна проводиться в первые часы после ТУР. Уже через несколько часов клетки прочно имплантируются и покрываются межклеточным матриксом [196, 208–210] (УД: 3). Во всех исследованиях, в которых оценивали однократную внутрипузырную химиотерапию, ее проводили в течение 24 часов после операции. В двух рандомизированных исследованиях не выявлено эффективности однократного введения апазиквона; напротив, в дополнительном анализе показано снижение риска рецидива у пациентов, которым вводили апазиквон в течение 90 минут после ТУР [211]. Для достижения максимальной эффективности инстилляции рекомендуются гибкие методики, которые позволят начать химиотерапию как можно раньше после ТУР, желательно в течение первых двух часов, в палате пробуждения или даже непосредственно в операционной. Поскольку в случае экстравазации препарата у пациентов наблюдались тяжелые осложнения [212, 213], необходимо соблюдать меры предосторожности (см. раздел 7.5).

7.2.1.2. Дополнительная адъювантная внутрипузырная химиотерапия

Необходимость в последующей адъювантной внутрипузырной терапии зависит от прогноза. При РМП низкого риска (табл. 6.1, 6.2 и 6.3) однократная немедленная химиотерапия снижает риск рецидива и считается стандартным и полным вариантом лечения [200, 201] (УД: 1a). Для других групп риска, однако, однократная немедленная химиотерапия является недостаточным вариантом лечения из-за значительного риска рецидива и/или прогрессирования (табл. 6.1, 6.2 и 6.3).
В литературе опубликованы следующие сравнительные данные по эффективности.

Однократная инстилляция по сравнению с однократной инстилляцией и повторным введением препарата

В одном исследовании [214] показано, что последующие сеансы внутрипузырной химиотерапии после однократного введения препарата улучшают безрецидивную выживаемость при РМП промежуточного риска (УД: 2a).

Повторные инстилляции по сравнению с отсутствием адъювантной терапии

В крупном метаанализе, включавшем 3703 больных из 11 рандомизированных исследований, показана высокая статистическая значимость снижения риска рецидива на 44% в течение года в пользу химиотерапии по сравнению с ТУР без химиотерапии [215]. Это соответствует абсолютной разнице в 13–14% по количеству пациентов с рецидивами. В отличие от этих данных в двух метаанализах обнаружено, что БЦЖ-терапия уменьшает риск прогрессирования опухоли [216, 217] (УД: 1a) (см. раздел 7.2.2.1). Кроме того, поддерживающая БЦЖ-терапия значительно превосходит химиотерапию в профилактике рецидива [218–220] (см. раздел 7.2.2.1) (УД: 1a). Однако БЦЖ-терапия вызывает значительно больше побочных эффектов, чем химиотерапия [220] (УД: 1a).

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

По данным ряда исследований, у пациентов с РМП промежуточного риска ранняя инстилляция оказывает влияние на частоту рецидива даже при проведении повторных введений препарата [221–224]. В рандомизированном исследовании, в которое вошло 2243 больных с НИРМП, сравнивали немедленную инстилляцию митомицина С с инстилляцией, выполненной через две недели после ТУР (с последующим проведением инстилляций в обеих группах). Согласно результатам, в группе немедленной инстилляции риск рецидива в течение трех лет снижался на 9%, с 36 до 27%. Эффект был статистически значимым в группе промежуточного и высокого риска у больных, получавших дополнительные адъювантные инстилляции митомицина С [221] (УД: 2a). К сожалению, критерии групп риска значительно отличались от рекомендуемых в настоящее время. Как следствие, ряд пациентов не получили адекватную терапию, и поэтому исследование не смогло достоверно ответить на вопрос, повышает ли проведение немедленной инстилляции после ТУР эффективность последующих инстилляций [225]. Необходимо с осторожностью интерпретировать результаты данного исследования, поскольку ряд пациентов не получили стандартного лечения (БЦЖ-терапия при РМП высокого риска). В рандомизированном исследовании, включавшем когорту пациентов с преобладанием РМП высокого риска, не показано эффективности однократного введения эпирубицина с последующей внутрипузырной химиотерапией или БЦЖ-терапией [226].

Оптимальная схема внутрипузырной терапии
Оптимальная длительность и частота сеансов химиотерапии не определены, однако ее не рекомендуется проводить более года [224] (УД: 3).

7.2.1.3. Оптимизация эффективности внутрипузырной химиотерапии
7.2.1.3.1. Изменение pH, длительности инстилляции и концентрации препарата
Изменение pH мочи, снижение диуреза и буферизация внутрипузырного раствора снижают частоту рецидивов [227] (УД: 1b). Часовой сеанс ММС превосходит по эффективности 30-минутный, но сравнения эффективности часовых и двухчасовых инстилляций не проводилось [228] (УД: 3). В другом рандомизированном исследовании с использованием эпирубицина обнаружено, что концентрация препарата важнее длительности сеанса [229] (УД: 1b). С учетом этих данных, рекомендуется предоставлять пациентам инструкции (см. раздел 7.5).

7.2.1.3.2. Внутрипузырная химиотерапия со вспомогательными методиками
Микроволновая гипертермия
Получены многообещающие данные о повышении эффективности ММС с использованием микроволновой гипертермии у пациентов с опухолями высокого риска [230]. В рандомизированном исследовании, в котором сравнивали БЦЖ-терапию и ММС с микроволновой гипертермией в течение года у пациентов с РМП промежуточного и высокого риска, показано снижение БРВ через 24 месяца в группе ММС [231] (УД: 1b).

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

Электрофорез (EDMA)
В небольшом рандомизированном исследовании подтверждена эффективность ММС с использованием EDMA у больных с РМП высокого риска [215]. Тем не менее эти данные требуют подтверждения. Применение вспомогательных методик при отсутствии ответа на БЦЖ-терапию описано в разделе 7.3.3.

7.2.1.4. Резюме по данным литературы – внутрипузырная химиотерапия

Резюме по данным литературы	**УД**
У пациентов с НИРМП, низкой частотой рецидива (один рецидив в год или реже) и показателем шкалы EORTC < 5 однократная немедленная внутрипузырная химиотерапия снижает частоту рецидива по сравнению с одной ТУР	1a
Однократная немедленная внутрипузырная химиотерапия влияет на частоту рецидива даже при проведении последующих сеансов химиотерапии	3
При РМП промежуточного риска последующие сеансы внутрипузырной химиотерапии (после однократного введения химиопрепарата после ТУР или без него) улучшают безрецидивную выживаемость	2a

7.2.2. Внутрипузырная БЦЖ-иммунотерапия
7.2.2.1. Эффективность БЦЖ-терапии
Частота рецидива
В пяти метаанализах показано, что БЦЖ-терапия после ТУР превосходит одну ТУР или сочетание ТУР с химиотерапией в профилактике рецидива НИРМП [218, 218, 233–236] (УД: 1a). В трех рандомизированных исследованиях, в которых сравнивали БЦЖ-терапию с комбинацией эпирубицина и интерферона [237], с ММС [238] и только с эпирубицином [219] у пациентов с опухолями промежуточного и высокого риска, подтверждено превосходство БЦЖ-терапии в отношении профилактики рецидива (УД: 1a). Влияние БЦЖ-терапии длительное [219, 238] и также выявлено в отдельном анализе пациентов с опухолями промежуточного риска [219]. В метаанализе [218] оценивали данные по 2820 пациентам, включенным в 9 рандомизированных исследований, в которых сравнивали эффективность ММС и БЦЖ-терапии. В исследованиях по поддерживающей БЦЖ-терапии отмечалось снижение риска рецидива в группе БЦЖ-терапии на 32% по сравнению с ММС, но при отсутствии поддерживающего курса наблюдалось повышение риска рецидива на 28%.

Предполагается, что для повышения эффективности ММС можно корректировать pH мочи, наряду с использованием альтернативных схем поддерживающей терапии. Ни один из этих аспектов не отражен в цитированной выше литературе, поскольку в большинстве исследований не использовали данный подход.

Частота прогрессирования

В двух метаанализах обнаружено, что БЦЖ-терапия позволяет снизить риск или по меньшей мере отсрочить прогрессирование опухоли [216, 217, 236] (УД: 1a). В метаанализе, проведенном группой EORTC-GUGC, оценивали данные 4863 больных, включенных в 24 рандомизированных исследования. Всего использовали пять разных штаммов БЦЖ, и в 20 из этих исследований проводили те или иные виды поддерживающей БЦЖ-терапии. При медиане наблюдения 2,5 года у 260 из 2658 пациентов (9,8%), получавших БЦЖ-терапию, наблюдалось прогрессирование РМП, по сравнению с 304 из 2205 (13,8%) в контрольных группах (только ТУР, ТУР + внутрипузырная химиотерапия или ТУР + другая иммунотерапия). Эти результаты свидетельствуют о снижении риска прогрессирования РМП на 27% при проведении поддерживающей БЦЖ-терапии. При этом у пациентов с папиллярными опухолями стадии Ta, T1 и карциномой in situ наблюдалось аналогичное снижение риска прогрессирования [217]. В недавно опубликованном рандомизированном исследовании с отдаленным наблюдением у больных в группе БЦЖ-терапии была ниже частота развития отдаленных метастазов и выше общая и канцероспецифическая выживаемость по сравнению с внутрипузырной терапией эпирубицином [219] (УД: 1b). С другой стороны, в метаанализе данных отдельных пациентов не подтверждено статистически значимого различия между ММС и БЦЖ-терапией в отношении прогрессирования, выживаемости и причины смерти [218].

Противоречивые результаты исследований могут быть связаны с различными характеристиками пациентов, длительностью наблюдения, методологией и статистической мощностью. Однако в большинстве исследований выявлено, что БЦЖ-терапия, включая поддерживающий курс, приводит к уменьшению риска прогрессирования при опухолях высокого и промежуточного риска.

Влияние других факторов

Результаты двух других метаанализов свидетельствуют о возможных неточностях при отборе больных в группу БЦЖ-терапии, которые ранее получали внутрипузырную химиотерапию, что привело к превосходству БЦЖ-терапии [239]. Однако в самом последнем метаанализе показано, что поддерживающий курс БЦЖ-терапии более эффективен, чем ММС, вне зависимости от того, получали ли больные ранее химиотерапию [218] (УД: 1a). Кроме того, БЦЖ-терапия менее эффективна у пациентов старше 70 лет, но при этом сохраняется ее превосходство над эпирубицином [240] (УД: 1a). Согласно результатам когортного анализа, риск рецидива опухоли после БЦЖ-терапии выше у пациентов с раком верхних мочевыводящих путей в анамнезе [241].

7.2.2.2. Штаммы БЦЖ

В метаанализе, проведенном EORTC, не выявлено больших различий по эффективности между различными штаммами БЦЖ [241–243]. В недавно опубликованном сетевом метаанализе показано, что для внутрипузырной терапии используют 10 штаммов БЦЖ. При прямом и косвенном сравнении не выявлено различий по эффективности между различными штаммами [244].

Аналогичные результаты получены в опубликованном метаанализе проспективных рандомизированных исследований [217], недавно опубликованных результатах проспективного реестра [245], а также дополнительном анализе крупного проспективного исследования II фазы, в котором сравнивали БЦЖ-терапию и интерферон-α у пациентов, которым ранее не проводилась БЦЖ-терапия или у которых развился рецидив после БЦЖ-терапии [246] (УД: 2a). Тем не менее качество данных не позволяет сделать окончательные выводы.

7.2.2.3. Токсичность БЦЖ-терапии

После внутрипузырной БЦЖ-терапии чаще развиваются побочные эффекты по сравнению с внутрипузырной химиотерапией [217] (УД: 1a). Однако серьезные побочные эффекты наблюдаются менее чем у 5% пациентов и поддаются эффективному лечению практически во всех случаях [247] (УД: 1b). В когортном анализе реестра показано, что частота инфицирования БЦЖ после внутрипузырной терапии составляет 1% [248]. Показано, что схема поддерживающей терапии не связана с повышенным риском побочных эффектов по сравнению с индукционным курсом [247]. Побочные эффекты, которые привели к прекращению терапии, чаще развивались на первом году терапии [249]. С возрастом не возрастает частота побочных эффектов, приводящих к прекращению лечения [250] (УД: 2a). Между различными штаммами БЦЖ не выявлено различий в токсичности [245]. Симптомы могут быть следствием БЦЖ-терапии или связаны с самим заболеванием (распространенной карциномой in situ). По этой причине у значительного числа пациентов наблюдается уменьшение выраженности симптомов после завершения лечения [251].

Основные осложнения связаны с системной абсорбцией препарата. По этой причине необходимо учитывать противопоказания к внутрипузырной БЦЖ-терапии (см. раздел 7.5). Лейкоцитурия, микрогематурия или бессимптомная бактериурия не являются противопоказаниями к БЦЖ-терапии, и в этих случаях не показана антибактериальная профилактика [100, 252, 253] (УД: 3).

БЦЖ-терапию следует с осторожностью применять (относительные противопоказания) у пациентов со сниженным иммунитетом (после иммуносупрессии, при наличии ВИЧ-инфекции) [254], хотя в ряде небольших исследований показана сопоставимая эффективность и частота осложнений по сравнению с пациентами с нормальным иммунным статусом. Роль профилактической противотуберкулезной терапии в таких случаях остается неясной [255–257] (УД: 3). Лечение побочных эффектов БЦЖ-терапии зависит от их типа и степени и проводится согласно рекомендациям Международной группы по раку мочевого пузыря (IBCG) и испанской группы [258, 259] (табл. 7.1).

Таблица 7.1. Варианты лечения побочных эффектов, связанных с БЦЖ-терапией [240–243]

Варианты лечения местных побочных эффектов (модифицировано из группы IBCG)	
Симптомы цистита	Феназопиридин, пропантелина бромид или НПВС
	Если спустя несколько дней симптомы ослабевают: продолжать сеансы БЦЖ
	Если симптомы сохраняются или усиливаются: a. Отложить сеансы применения БЦЖ b. Провести посев мочи c. Начать эмпирическое лечение антибиотиками
	Если симптомы продолжают проявляться даже при лечении антибиотиками a. При положительном результате посева — антибиотики согласно чувствительности b. При отрицательном результате посева— хинолоны и, возможно, анальгетики и противовоспалительные в виде внутрипузырных инстилляций 1 раз в день в течение 5 дней (при необходимости повторить цикл) [223]
	Если симптомы не проходят: противотуберкулезные средства и глюкокортикоиды
	Если нет реакции на лечение и (или) отмечается сморщивание мочевого пузыря: радикальная цистэктомия
Гематурия	Посев мочи для исключения геморрагического цистита, если имеются другие симптомы
	Если сохраняется гематурия, выполнить цистоскопию для оценки наличия опухоли мочевого пузыря
Симптоматический гранулематозный простатит	Симптомы проявляются редко: посев мочи
	Хинолоны
	Если хинолоны неэффективны: изониазид (300 мг/сут) и рифампицин (600 мг/сут) в течение 3 месяцев
	Прекратить внутрипузырную терапию
Эпидидимоорхит [224]	Посев мочи, назначить хинолоны
	Прекратить внутрипузырную терапию
	Орхидэктомия при абсцессе или отсутствии ответа на лечение
Варианты лечения в случае системных побочных эффектов	
Общее плохое самочувствие, лихорадка	Обычно проходит самостоятельно в течение 48 часов с назначением жаропонижающих или без них
Артралгия и/или артрит	Редкое осложнение, считается аутоиммунной реакцией
	Артралгия: лечение НПВС
	Артрит: НПВС
Постоянная фебрильная температура с высокой температурой (выше 38,5 °C в течение > 48 часов)	Если ответа нет или он частичный, перейти на кортикостероиды, высокие дозы хинолонов или противотуберкулезные препараты [225]
	Абсолютное противопоказание к продолжению БЦЖ-терапии
	Немедленная оценка состояния: посев мочи, анализы крови, рентгенография органов грудной клетки
	Быстрое лечение более чем двумя антимикробными препаратами, пока проводится диагностическое обследование
	Консультация инфекциониста
БЦЖ-сепсис	Прекращение БЦЖ
	В случае тяжелой инфекции: • высокие дозы хинолонов или изониазида, рифампицина и этамбутола, 1,2 г/сут на протяжении 6 мес; • раннее назначение кортикостероидов в высоких дозах до тех пор, пока сохраняются симптомы; • возможно применение эмпирических неспецифических антибиотиков, действующих на грамотрицательные бактерии и/или энтерококки.
Аллергические реакции	Антигистаминные и противовоспалительные препараты.
	Рассмотреть назначение хинолонов в высоких дозах или изониазида и рифампицина в случае сохранения симптомов.
	Отложить терапию до прекращения аллергической реакции.

7.2.2.4. Оптимальный режим БЦЖ-терапии

Индукционный курс БЦЖ-терапии проводится по классической эмпирической 6-недельной схеме, предложенной Моралесом и соавт. [263]. Для оптимальной эффективности БЦЖ-терапия проводится в поддерживающем режиме [216–218, 236] (УД: 1a). Во многих исследованиях использовали поддержи-

вающую терапию, начиная с 10 сеансов на протяжении 18 недель до 27 сеансов на протяжении трех лет [264]. В метаанализе группы EORTC авторы не смогли определить, какой из режимов поддерживающей БЦЖ-терапии был наиболее эффективным [217]. В своем метаанализе Böhle и соавт. пришли к выводу, что для получения преимущества перед ММС в профилактике рецидива или прогрессирования необходимо проводить поддерживающую терапию по меньшей мере в течение года [216] (УД: 1a).

Оптимальное количество инстилляций в индукционном цикле и оптимальная частота поддерживающих сеансов не определены. Кроме того, они могут отличаться для каждого отдельного пациента [265]. В рандомизированных исследованиях, которые включали 1355 пациентов, группа EORTC показала, что трехлетний курс поддерживающей БЦЖ-терапии в полной дозе (три еженедельные инстилляции через 3, 6, 12, 18, 24, 30 и 36 месяцев) снижает частоту рецидивов по сравнению с курсом длительностью один год у пациентов с опухолями высокого, но не промежуточного риска. При этом отсутствовала разница в показателях прогрессирования или общей выживаемости. В группе трехлетней терапии 36,1% пациентов не завершили полную схему [266] (УД: 1b). По результатам рандомизированного исследования группы CUETO, включавшего 397 пациентов, при опухолях высокого риска поддерживающий курс с одной инстилляцией каждые три месяца не является оптимальным [267] (УД: 1b).

7.2.2.5. Оптимальная доза БЦЖ-терапии

Для уменьшения токсичности БЦЖ предлагается вводить более низкую дозу препарата. При этом показано, что при наличии мультифокальных опухолей более эффективна БЦЖ-терапия в полной дозе [268, 269] (УД: 1b). В исследовании CUETO сравнивали полную дозу и 1/3 полной дозы БЦЖ-терапии. Результаты не показали различий в эффективности. Доза, равная 1/3 от стандартной, может быть минимально эффективной дозой для РМП промежуточного риска. Дальнейшее снижение дозы до 1/6 связано с уменьшением эффективности, при этом не наблюдается уменьшения токсичности [270] (УД: 1b).

Группа EORTC не обнаружила различий в токсичности между 1/3 и полной дозой БЦЖ-терапии, но на фоне 1/3 была выше частота рецидивов, в особенности при длительности терапии 1 год [249, 266] (УД: 1b). Кроме того, рутинное применение сниженной дозы затрудняется возможными техническими проблемами, связанными с ее правильной подготовкой.

7.2.2.6. Показания к БЦЖ-терапии

Хотя БЦЖ-терапия является очень эффективным методом лечения, достигнут консенсус о том, что ее не следует назначать всем пациентам с НИРМП в связи с риском токсичности. Решающее значение при выборе лечения имеет группа риска (табл. 6.2). Рекомендации для каждой группы риска представлены в разделе 7.5.

Заявление рабочей группы по недостаткам БЦЖ-терапии доступно по адресу: https://uroweb.org/guideline/non-muscle- invasive-bladder-cancer/?type=appendices-publications.

7.2.2.7. Резюме по данным литературы – БЦЖ-терапия

Резюме по данным литературы	**УД**
У пациентов с РМП промежуточного и высокого риска внутрипузырная БЦЖ-терапия после ТУР снижает риск рецидива и превосходит по эффективности одну ТУР или комбинацию ТУР и внутрипузырной химиотерапии	1a
Для оптимальной эффективности необходимо проводить поддерживающую БЦЖ-терапию	1a
При РМП высокого риска поддерживающая терапия длительностью три года более эффективна, чем длительностью один год, однако при опухолях промежуточного риска различия в эффективности отсутствуют	1a

7.2.3. Комбинированная терапия

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

В рандомизированном контролируемом исследовании показано, что комбинация ММС и БЦЖ-терапии снижает частоту рецидивов, но обладает более высокой токсичностью по сравнению с монотерапией БЦЖ (УД: 1b). При одинаковой схеме проведения БЦЖ-терапии в обеих группах инстилляции в группе комбинированной терапии выполняли за день до введения ММС [271]. В рандомизированном исследовании, в котором сравнивали внутрипузырную химиотерапию ММС в сочетании с EMDA и комбинацию БЦЖ-терапии, ММС и EDMA, наблюдалось увеличение времени до рецидива и снижение показателей прогрессирования по сравнению с монотерапией БЦЖ [232, 272] (УД: 2). В двух метаанализах показано улучшение безрецидивной выживаемости, но выживаемость без прогрессирования была сопоставима в группе комбинированной терапии и БЦЖ-терапии в режиме монотерапии [272, 273].

7.2.3.2. Комбинированная терапия с применением интерферона

В Кокрейновском метаанализе, включавшем четыре рандомизированных исследования, в которые вошли пациенты с НИРМП и высоким риском рецидива и прогрессирования, комбинация БЦЖ-терапии

и интерферона-2α не превосходит монотерапию БЦЖ по частоте рецидива и прогрессирования [274]. В другом рандомизированном исследовании обнаружено, что еженедельное введение ММС с последующей ежемесячной БЦЖ-терапией статистически значимо превосходит введение ММС с последующей ежемесячной БЦЖ-терапией и интерфероном по снижению частоты рецидива [275]. Кроме того, по данным рандомизированного исследования аналогичной популяции пациентов с НИРМП, в котором сравнивали монотерапию БЦЖ и комбинацию эпирубицина и интерферона при длительности наблюдения до двух лет, БЦЖ-терапия дает более низкую частоту рецидива [276] (УД: 1b).

7.2.4. ***Особенности лечения карциномы*** *in situ*

7.2.4.1. Тактика лечения

Выявление сопутствующей карциномы *in situ* повышает риск рецидива и прогрессирования РМП стадии Ta, T1 [174, 176], поэтому обязательно проводится дальнейшее лечение, согласно критериям, представленным в разделах 7.2.1, 7.2.2, 7.3 и 7.4. При карциноме *in situ* выполнение одной ТУР неэффективно. В случае гистологического подтверждения карциномы *in situ* необходимо проводить дальнейшее лечение, или внутрипузырную БЦЖ-терапию, или радикальную цистэктомию (УД: 4). Хотя после ранней радикальной цистэктомии в случае карциномы *in situ* отмечается прекрасная канцероспецифическая выживаемость, 45–50% пациентов получают избыточное лечение [185] (УД: 3).

7.2.4.2. Когортные исследования внутрипузырной БЦЖ-терапии или химиотерапии

В ретроспективных исследованиях пациентов с карциномой in situ показатели полного ответа после внутрипузырной химиотерапии составили 48%, а после БЦЖ-терапии – 72–93% [185–188, 277] (УД: 2a). У 50% больных с полным ответом на внутрипузырную терапию наблюдается рецидив с риском прогрессирования до инвазивного РМП и/или развития внепузырного рецидива [188, 210, 264, 277] (УД: 3).

7.2.4.3. Проспективные рандомизированные исследования внутрипузырной БЦЖ-терапии или химиотерапии

К сожалению, в литературе опубликовано всего несколько рандомизированных клинических исследований, включавших пациентов только с карциномой *in situ*. В метаанализе клинических испытаний, в которых сравнивали внутрипузырную БЦЖ-терапию и внутрипузырную химиотерапию у больных с карциномой *in situ*, в группе БЦЖ-терапии показано статистически значимое превосходство в отношении показателя ответа и уменьшение риска неэффективности лечения на 59% [278] (УД: 1a).

В метаанализе EORTC-GUCG, в котором оценивали частоту прогрессирования (подгруппа из 403 пациентов с карциномой *in situ*), БЦЖ-терапия снижала риск прогрессирования на 35% по сравнению с внутрипузырной химиотерапией или различными видами иммунотерапии [217] (УД: 1b). Комбинация БЦЖ-терапии и ММС не превосходит по эффективности одну БЦЖ-терапию [279]. В заключение, по сравнению с химиотерапией БЦЖ-терапия у пациентов с карциномой *in situ* повышает показатели полного ответа, общую пропорцию пациентов с отсутствием опухоли и уменьшает риск прогрессирования (УД: 1b).

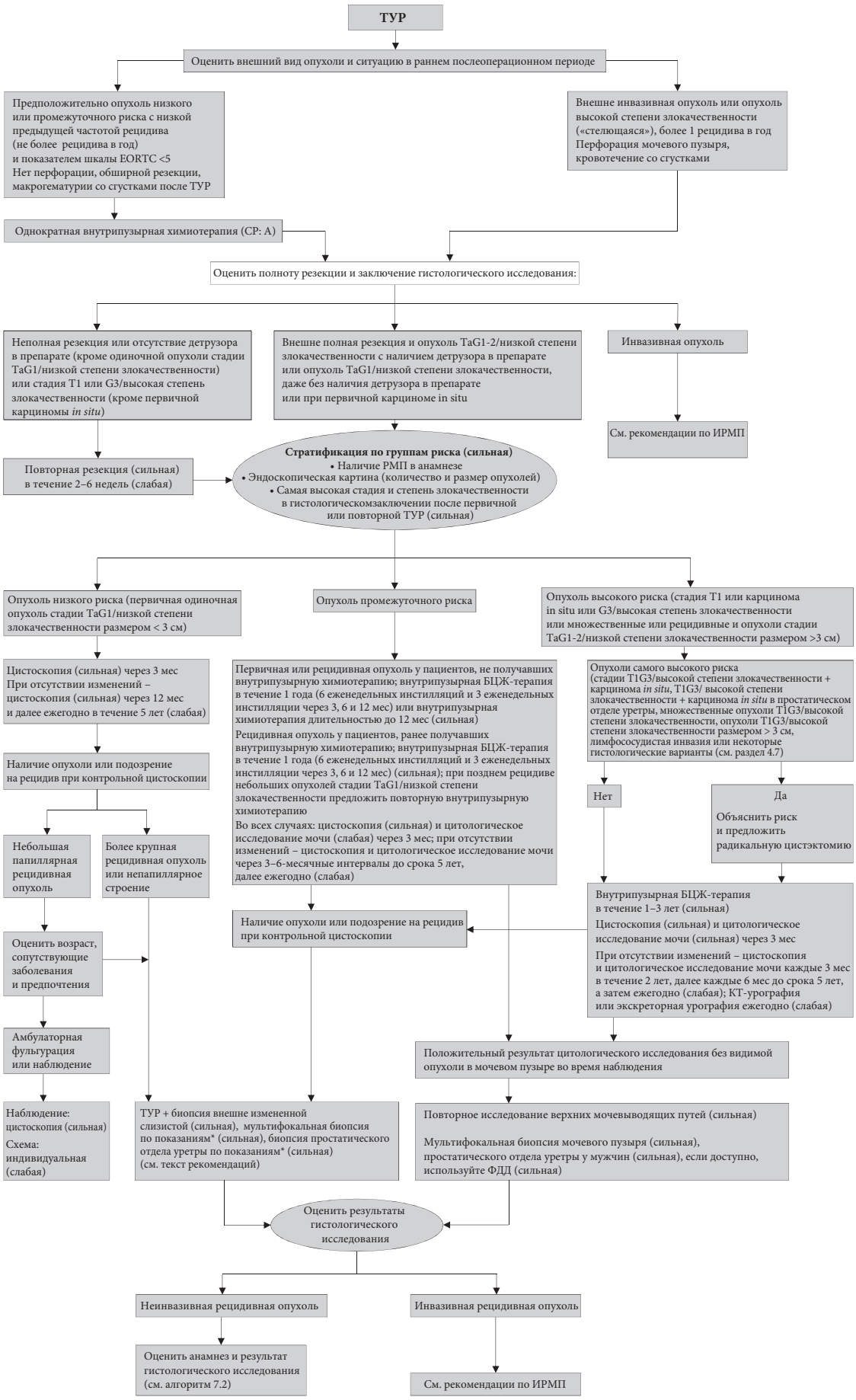
7.2.4.4. Лечение внепузырной карциномы in situ

У пациентов с карциномой *in situ* повышен риск развития рака в верхних мочевыводящих путях и простатическом отделе уретры. Solsona и соавт. показали, что у 63% пациентов с карциномой in situ выявляется переходно-клеточный рак вне мочевого пузыря исходно или во время наблюдения [280]. В таких случаях выживаемость хуже, чем у пациентов с карциномой in situ только в мочевом пузыре [280] (УД: 3). В предстательной железе карцинома *in situ* может развиваться только в переходно-клеточном эпителии простатического отдела уретры или протоках предстательной железы [42]. Такие ситуации необходимо дифференцировать от инвазии опухоли в строму предстательной железы (РМП стадии T4a), при которой обязательно проводится немедленная радикальная цистпростатэктомия. Пациентам с карциномой in situ в простатическом отделе уретры можно проводить внутрипузырную БЦЖ-терапию. ТУР предстательной железы позволяет улучшить контакт вакцины БЦЖ с простатическим отделом уретры [119, 281] (УД: 3). При этом следует учитывать возможное распространение карциномы *in situ*; не рекомендуется использовать троакарную цистостому.

У пациентов с поражением протоков предстательной железы хорошие результаты БЦЖ-терапии показаны только в небольших исследованиях, поэтому в настоящее время недостаточно данных, чтобы сделать убедительные рекомендации по тактике лечения, в связи с чем основным методом является радикальная цистэктомия [281, 282] (УД: 3).

7.2.4.5. Резюме по данным литературы – лечение карциномы in situ

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



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

** Подробности и объяснения в тексте рекомендаций*

7.3. Лечение при неэффективности внутрипузырной терапии

7.3.1. Неэффективность внутрипузырной терапии

У пациентов с рецидивом НИРМП после химиотерапии эффективна БЦЖ-терапия. Предыдущая химиотерапия не влияет на эффективность БЦЖ-терапии [218] (УД: 1a).

7.3.2. Рецидивы и неэффективность внутрипузырной БЦЖ-терапии

Предложены новые категории неэффективности внутрипузырной БЦЖ-терапии, традиционно включающей любой рецидив после лечения (табл. 7.2). Выявление НИМРП после БЦЖ-терапии можно описать как БЦЖ-рефрактерные опухоли, рецидив после БЦЖ-терапии и отсутствие ответа на БЦЖ-терапию. При рецидиве после БЦЖ-терапии прогноз лучше, чем при БЦЖ-рефрактерных опухолях [283]. Недавно предложено новое определение отсутствия ответа на БЦЖ-терапию для выделения подгруппы пациентов с более высоким риском прогрессирования, которым не показана дальнейшая БЦЖ-терапия [284]. Данное определение разработано совместно с FDA с целью сделать возможным проведение исследований без контрольной группы с частотой полного ответа и длительностью ответа в качестве первичных оцениваемых критериев. Это позволит получить данные по эффективности в поддержку регистрации новых препаратов, поскольку не разработано эффективной терапии при НИРМП и отсутствии ответа на БЦЖ-терапию [285].

Таблица 7.2. Категории неэффективности внутрипузырной БЦЖ-терапии

1. Рецидив после БЦЖ-терапии
Любой случай выявления инвазивного РМП во время наблюдения
БЦЖ-рефрактерные опухоли: 1. Через 3 месяца определяется опухоль T1G3/высокой степени злокачественности [286]. Дальнейшее проведение БЦЖ-терапии связано с высоким риском прогрессирования [189, 287] (УД: 3). 2. Через 3 и/или 6 месяцев определяется опухоль TaG3/высокой степени злокачественности после второго индукционного курса или первого курса поддерживающей БЦЖ-терапии [42] (УД: 4). 3. Через 3 и 6 месяцев определяется РМП G3/высокой степени злокачественности или карцинома in situ (без сопутствующей папиллярной опухоли) (после второго индукционного курса или первого курса поддерживающей БЦЖ-терапии). Эффективность дополнительного курса БЦЖ-терапии при выявлении карциномы *in situ* через 3 месяца составляет более 50% [42, 43, 277] (УД: 1b). 4. Выявление опухоли высокой степени злокачественности во время БЦЖ-терапии*
Рецидив опухоли высокой степени злокачественности после БЦЖ-терапии
Рецидив опухоли G3/ высокой степени злокачественности (по ВОЗ 2004/1973) после завершения поддерживающего курса БЦЖ-терапии, несмотря на первоначальный ответ [247] (УД: 3)
Отсутствие ответа на БЦЖ-терапию: 1. БЦЖ-рефрактерный РМП или рецидив РМП стадии T1/Ta/высокой степени злокачественности в течение 6 месяцев после завершения адекватной БЦЖ-терапии** или карциномы in situ в течение 12 месяцев после завершения БЦЖ-терапии [284] (УД: 4)
Непереносимость БЦЖ-терапии
Серьезные побочные эффекты, которые не позволяют продолжать БЦЖ-терапию до завершения индукционного курса [259]

** Рецидив опухоли низкой степени злокачественности во время или после БЦЖ-терапии не считается неэффективностью БЦЖ-терапии.*

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

7.3.3. Лечение при неэффективности БЦЖ-терапии и рецидива после БЦЖ-терапии

Рекомендации по лечению представлены в табл. 7.5 и 7.7. Они отражают категории, описанные в табл. 7.2, и характеристики опухоли на момент возникновения рецидива.

У пациентов, у которых отсутствует ответ на БЦЖ-терапию, она маловероятно будет эффективна в дальнейшем; по этой причине предпочтительным вариантом лечения остается радикальная цистэктомия. Кроме того, описан ряд стратегий сохранения мочевого пузыря, которые можно разделить на такие категории, как цитотоксическая внутрипузырная химиотерапия [271], терапия с использованием дополнительных устройств (см. ниже), внутрипузырная иммунотерапия [289], системная иммунотерапия [290] или генная терапия [291–293].

В отдельных случаях при отсутствии ответа на БЦЖ-терапию данные варианты могут быть эффективны [289, 294–303] (УД: 3). В единственном рандомизированном исследовании, включавшем преимущественно пациентов с НИРМП высокого риска с неэффективностью по крайней мере предыдущего индукционного курса БЦЖ-терапии, двухлетняя безрецидивная выживаемость в группе комбинации митомицина С с микроволновой гипертермией составила 35% по сравнению с 41% в контрольной группе (проводилась БЦЖ-терапия, введение митомицина С или введение митомицина С с использованием EDMA по решению исследователя). По данным заранее спланированного анализа подгрупп, в группе митомицина С и микроволновой термотерапии была выше частота рецидива кар-

циномы *in situ*, но ниже частота рецидива папиллярного РМП (24 и 53%) [304]. Недавно FDA одобрило системную иммунотерапию пембролизумабом на основании еще не опубликованных данных.

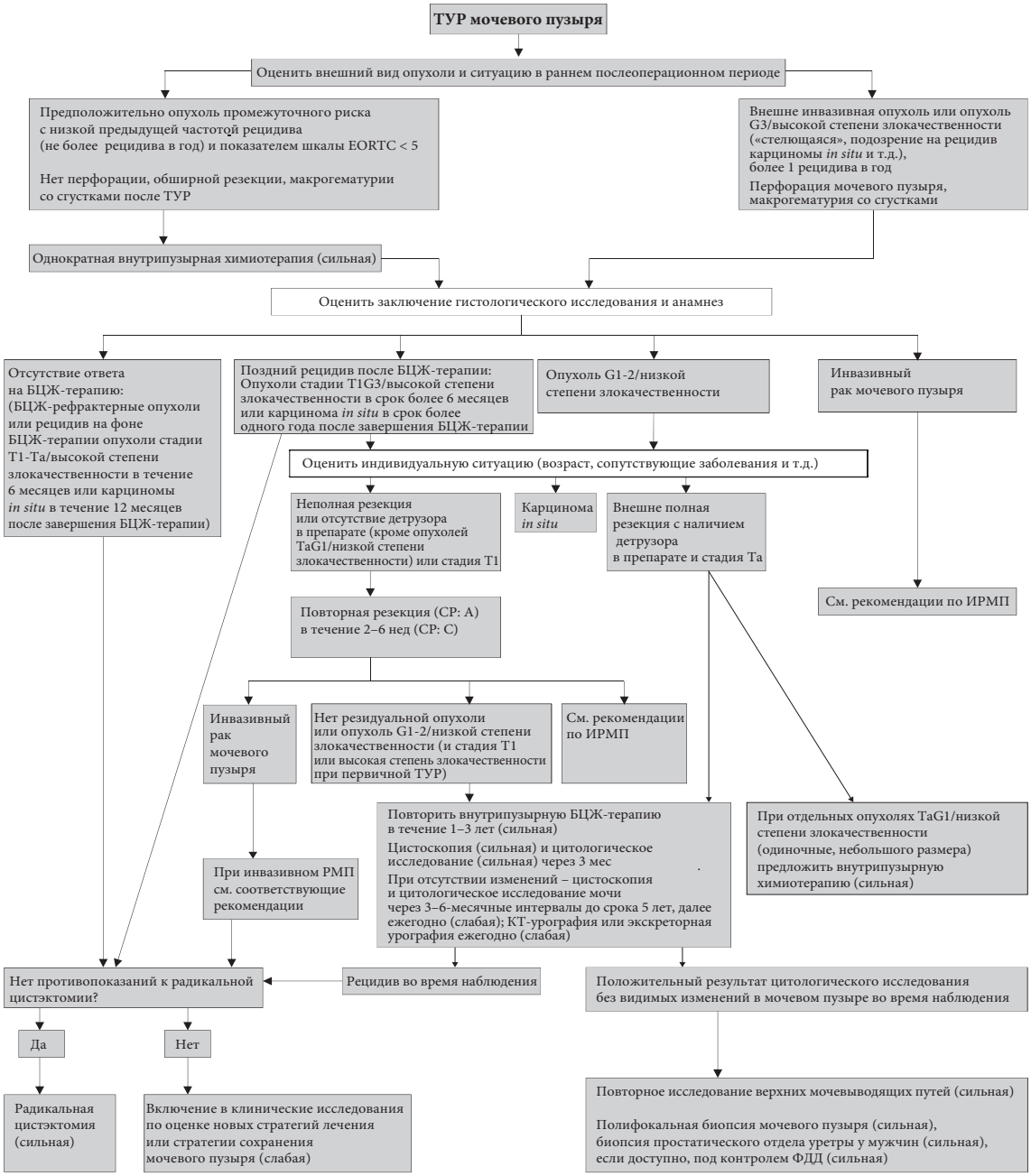
В настоящее время в случае отсутствия ответа на БЦЖ-терапию любые другие методы лечения, кроме радикальной цистэктомии, считаются онкологически менее эффективными [189, 286, 287] (УД: 3). В различных исследованиях показано, что БЦЖ-терапия подходит при рецидиве опухолей невысокой степени злокачественности и даже при некоторых рецидивных опухолях высокой степени злокачественности [294, 305] (УД: 3).

В литературе опубликовано недостаточно данных об оптимальном лечении пациентов с опухолями высокого риска, которые не смогли завершить курс БЦЖ-терапии из-за его непереносимости.

Рецидив опухоли низкой или промежуточной степени злокачественности после БЦЖ-терапии не следует расценивать как неэффективность БЦЖ-терапии. В таких случаях необходимо выбирать индивидуальную тактику, в зависимости от характеристик опухоли.

7.3.4. Резюме по данным литературы – лечение при внутрипузырном рецидиве

Резюме по данным литературы	**УД**
Проведение внутрипузырной химиотерапии не влияет на эффективность БЦЖ-терапии	1a
Радикальная цистэктомия превосходит по эффективности любые другие методы лечения при рецидиве после БЦЖ-терапии	3



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

**подробности и объяснения в тексте рекомендаций*

7.4. Радикальная цистэктомия при неинвазивном раке мочевого пузыря

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

- низкая точность стадирования опухолей T1 при ТУР, и у 27–51% пациентов после радикальной цистэктомии выявляется инвазивный РМП [145, 306–310] (УД: 3);
- у некоторых пациентов с НИРМП развивается прогрессия до ИРМП (табл. 6.2);
- при прогрессировании неинвазивного РМП до инвазивного прогноз хуже, чем при «первичном» инвазивном РМП [311, 312].

Возможные преимущества радикальной цистэктомии необходимо взвешивать по отношению к риску, осложнениям и влиянию на качество жизни. Немедленную радикальную цистэктомию обоснованно предлагать пациентам с НИРМП, у которых выявлен самый высокий риск прогрессирования (см. 7.6) [58, 142, 174, 176, 313] (УД: 3).

Немедленная радикальная цистэктомия настоятельно рекомендуется при отсутствии ответа на БЦЖ-терапию, как упоминалось выше. Задержка в проведении радикальной цистэктомии может привести к снижению канцероспецифической выживаемости [314] (УД: 3).

У больных, которым радикальная цистэктомия проводилась с гистологическим диагнозом НИРМП, показатель пятилетней канцероспецифической выживаемости превышает 80% [315–317] (УД: 3).

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

Общие рекомендации	**СР**
Курильщикам с подтвержденным НИРМП следует рекомендовать бросить курить	Сильная
Вид дальнейшей терапии после ТУР зависит от группы риска, согласно табл. 6.3 и разделу 7.6	Сильная
Пациентам с опухолями низкого риска или опухолями промежуточного риска с низкой частотой рецидива (один рецидив в год или реже) и ожидаемым показателем рецидива по шкале EORTC < 5 рекомендуется однократная немедленная внутрипузырная химиотерапия	Сильная
Пациентам с опухолями промежуточного риска (в том числе после немедленной внутрипузырной химиотерапии) рекомендуется проводить БЦЖ-терапию в полной дозе в течение 1 года (индукционный курс + 3 еженедельные инстилляции через 3, 6 и 12 месяцев) или внутрипузырную химиотерапию (оптимальная схема неизвестна) в течение не более 1 года. Окончательный выбор зависит от индивидуального риска рецидива и прогрессирования, а также эффективности и побочных эффектов каждого метода лечения	Сильная
Пациентам с опухолями высокого риска показана внутрипузырная БЦЖ-терапия в полной дозе в течение 1–3 лет (индукционный курс + 3 еженедельные инстилляции через 3, 6, 12, 18, 24, 30 и 36 месяцев). Необходимо взвешивать дополнительный положительный эффект поддерживающей терапии на втором и третьем году с расходами, побочными эффектами и проблемами, связанными с нехваткой препаратов	Сильная
Пациентам с карциномой in situ в простатическом отделе уретры показана ТУР предстательной железы с последующей БЦЖ-терапией	Слабая
Пациентам с самым высоким риском прогрессирования (раздел 7.6) следует предлагать немедленную радикальную цистэктомию	Сильная
При отсутствии ответа на БЦЖ-терапию показана радикальная цистэктомия (см. раздел 7.7)	Сильная
При отсутствии ответа на БЦЖ-терапию и противопоказаниях к радикальной цистэктомии (вследствие сопутствующих заболеваний) рекомендуется стратегия сохранения мочевого пузыря (внутрипузырная химиотерапия, внутрипузырная химиотерапия с микроволновой гипертермией, внутрипузырная химиотерапия с использованием EDMA, внутрипузырная или системная иммунотерапия, предпочтительно в рамках клинических исследований)	Слабая
Рекомендации – технические аспекты лечения	
Внутрипузырная химиотерапия	
Если после ТУР необходимо провести однократную внутрипузырную терапию, она рекомендуется в течение 24 часов.	Слабая
Однократная немедленная внутрипузырная терапия не показана в случае выявленной/предполагаемой внутри- или внебрюшинной перфорации (после обширной ТУР или при выраженной макрогематурии, которая требует промывания мочевого пузыря).	Сильная

Сестринскому персоналу следует дать четкие указания относительно контроля выпуска химиопрепарата из мочевого пузыря по окончании сеанса химиотерапии.	Сильная
Оптимальная схема последующей внутрипузырной химиотерапии и ее длительность четко не определены и не должны превышать 1 года.	Слабая
Если назначается внутрипузырная химиотерапия, рекомендуется использовать препарат при его оптимальном pH и поддерживать концентрацию препарата путем ограничения приема жидкости до и во время инстилляции.	Сильная
Длительность каждой инстилляции должна составлять 1–2 часа.	Слабая
Внутрипузырная БЦЖ-иммунотерапия	
Абсолютные противопоказания к внутрипузырной БЦЖ-терапии: • первые две недели после ТУР; • наличие макрогематурии; • травматичная катетеризация; • наличие симптоматической инфекции	Сильная

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

Категория риска	Определение	Рекомендации по лечению
Опухоли низкого риска	Первичные, одиночные опухоли стадии Ta, низкой степени злокачественности/G1, PUNLMP, размером < 3 см, без карциномы *in situ*	Однократная немедленная внутрипузырная химиотерапия после ТУР
Опухоли промежуточного риска	Все случаи, не попадающие в категорию низкого или высокого риска	Пациентам с низкой частотой рецидива (один рецидив в год или реже) и ожидаемым показателем рецидива по шкале EORTC <5 рекомендуется однократная немедленная внутрипузырная химиотерапия после ТУР. Всем пациентам БЦЖ-терапия в полной дозе (индукционный курс + 3 еженедельных инстилляции через 3, 6 и 12 мес) или внутрипузырная химиотерапия (оптимальная схема неизвестна) в течение не более 1 года
Опухоли высокого риска	Любые из указанных ниже: • опухоли T1; • опухоли G3 (высокой степени злокачественности); • карцинома *in situ*; • множественные, рецидивные и крупные (более 3 см) опухоли Ta G1G2 (должны присутствовать все эти условия)	Внутрипузырная БЦЖ-терапия в полной дозе в течение 1–3 лет или цистэктомия (при опухолях самого высокого риска – см. ниже)
	Подгруппа опухолей самого высокого риска	
	T1G3/высокой степени злокачественности с сопутствующей карциномой *in situ* мочевого пузыря, множественные и/или рецидивные опухоли T1G3 и/или крупные опухоли T1G3, T1G3 в сочетании с карциномой in situ в простатическом отделе уретре, некоторые гистологические варианты, лимфососудистая инвазия (см. разделы 4.7 и 6.4	Следует рассмотреть выполнение радикальной цистэктомии. Если пациент отказывается или имеет противопоказания к радикальной цистэктомии, показана БЦЖ-терапия в полной дозе в течение 1–3 лет

7.7. Рекомендации по лечению больных с неэффективностью БЦЖ-терапии

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

8. Наблюдение за пациентами с неинвазивным раком мочевого пузыря

Из-за риска рецидива и прогрессирования пациентам с НИРМП необходимо проводить регулярное обследование после лечения. Однако частота выполнения цистоскопии и методов визуализации и длительность периода наблюдения должны соответствовать индивидуальному риску. Используя таблицы риска (табл. 6.1 и 6.2), можно прогнозировать ближайший и отдаленный риск рецидива и прогрессирования у отдельных пациентов и соответствующим образом определить схему наблюдения (см. раздел 8.1) [174, 176]. Следует отметить, что рекомендации по наблюдению основаны преимущественно на результатах ретроспективных исследований и в литературе отсутствует достаточное количество рандомизированных исследований, в которых бы оценивали возможность безопасного уменьшения частоты цистоскопии.

При планировании схемы наблюдения и методов необходимо учитывать следующие аспекты.

- Своевременное выявление ИРМП и рецидива НИРМП G3/высокой степени злокачественности имеет крайне важное значение, поскольку задержка в диагностике и лечении может представлять угрозу для жизни.
- Рецидив РМП группы низкого риска почти всегда имеет низкую стадию и G1/низкую степень злокачественности. Небольшие неинвазивные (Ta) папиллярные опухоли G1/низкой степени злокачественности не создают немедленную опасность для пациента, и их раннее выявление не является существенно важным для успешного лечения [318, 319] (УД: 2b). Хорошим и безопасным методом для снижения травматичности лечения является амбулаторное прижигание (фульгурация) небольших папиллярных рецидивных опухолей [320] (УД: 3). Многие авторы рекомендуют в отдельных случаях временное активное наблюдение [321–323] (УД: 3).
- Первая цистоскопия через 3 месяца после ТУР является очень важным прогностическим фактором рецидива и прогрессирования [182, 189, 324–326] (УД: 1a). Всем пациентам с РМП стадии Ta, T1 и карциномой in situ обязательно необходимо провести первую цистоскопию через 3 месяца после ТУР.
- Риск рецидива у больных с РМП низкого риска после пятилетнего периода без рецидива мал [325] (УД: 3). В таких случаях можно отказаться от цистоскопии или заменить ее менее инвазивными методами через 5 лет наблюдения [326].
- У больных с РМП промежуточного и высокого риска рецидивы после десятилетнего периода без рецидива не являются необычным [327] (УД: 3). Следовательно, рекомендуется пожизненное наблюдение [326].

- При определении схемы наблюдения необходимо учитывать риск внепузырного рецидива (простатический отдел уретры у мужчин и верхние мочевыводящие пути у лиц обоих полов).
- Риск рецидива в верхних мочевыводящих путях увеличивается в случае множественных опухолей и опухолей с высокой степенью злокачественности [77] (УД: 3).
- Положительный результат исследования мочи оказывает положительное влияние на качество контрольной цистоскопии [116] (УД: 1b), что подтверждает вспомогательную роль исследования мочи во время наблюдения.
- При первичном диагнозе РМП стадии Ta/G1-2/низкой степени злокачественности и невозможности/отказе пациента от проведения цистоскопии можно выполнять УЗИ мочевого пузыря [328].
- В настоящее время нет неинвазивных методик, которые могли бы заменить цистоскопию.

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

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

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

9. Литература (представлена в конце издания)

10. Конфликт интересов

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

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

11. Информация по цитированию

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

Ссылка на полную версию рекомендаций оформляется следующим образом:
EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress, Amsterdam, the Netherlands, 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.

Если требуется издатель и/или местоположение:
EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/

Ссылки на отдельные рекомендации оформляются следующим образом:
Имена авторов. Название источника. Тип публикации. ISBN. Издатель и его местоположение, год.

Клинические рекомендации по опухолям верхних мочевыводящих путей

M. Rouprêt, M. Babjuk (председатель), M. Burger (вице-председатель), E. Compérat, N.C. Cowan, P. Gontero, A.H. Mostafid, J. Palou, B.W.G. van Rhijn, S.F. Shariat, R. Sylvester, R. Zigeuner

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

Перевод: Ширанов К.А.

Научное редактирование: ???

© Европейская ассоциация урологов, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ 4
   - 1.1. Цели и задачи 4
   - 1.2. Состав рабочей группы 4
   - 1.3. Доступные публикации 4
   - 1.4. История публикаций и резюме по изменениям 4
2. МЕТОДЫ 6
   - 2.1. Поиск данных 6
   - 2.2. Рецензирование 7
3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ 7
   - 3.1. Эпидемиология 7
   - 3.2. Факторы риска 8
   - 3.3. Гистология и классификация 9
     - 3.3.1. Гистологические типы 9
   - 3.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по эпидемиологии, этиологии и патогенезу 9
4. СТАДИРОВАНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ 9
   - 4.1. Классификация 9
   - 4.2. TNM-классификация 10
   - 4.3. Степень злокачественности 10
   - 4.4. Направления для дальнейшего развития 10
5. ДИАГНОСТИКА 10
   - 5.1. Клинические симптомы 10
   - 5.2. Методы визуализации 10
     - 5.2.1. Компьютерная томография с контрастированием 10
     - 5.2.2. Магнитно-резонансная томография 11
   - 5.3. Цистоскопия и цитологическое исследование мочи 11
   - 5.4. Диагностическая уретероскопия 11
   - 5.5. Отдаленные метастазы 12
   - 5.6. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике переходно-клеточного рака верхних мочевыводящих путей 12
6. ПРОГНОЗ 12
   - 6.1. Прогностические факторы 12
   - 6.2. Предоперационные факторы 12
     - 6.2.1. Возраст и пол 12
     - 6.2.2. Этническое происхождение 13
     - 6.2.3. Курение табака 13
     - 6.2.4. Локализация, мультифокальность, размер опухоли и гидронефроз 13
     - 6.2.5. Задержка хирургического лечения 13
     - 6.2.6. Другие факторы 13
   - 6.3. Послеоперационные факторы 13
     - 6.3.1. Стадия и степень злокачественности опухоли 13
     - 6.3.2. Поражение лимфоузлов 13
     - 6.3.3. Лимфососудистая инвазия 13
     - 6.3.4. Хирургический край 13

6.3.5. Патоморфологические факторы 13
6.4. Молекулярные маркеры 14
6.5. Прогностические инструменты 14
6.5.1. Внутрипузырный рецидив 14
6.6. Стратификация риска неметастатического рака верхних мочевыводящих путей 14
6.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по прогнозу 15
7. ЛЕЧЕНИЕ 15
7.1. Локализованный рак 15
7.1.1. Органосохраняющее лечение 15
7.1.1.1. Уретероскопия 15
7.1.1.2. Чрескожный доступ 15
7.1.1.3. Сегментарная резекция мочеточника 15
7.1.1.4. Адъювантная местная терапия 16
7.1.1.5. Рекомендации по органосохраняющему лечению переходно-клеточного рака верхних мочевыводящих путей 16
7.1.2. Радикальная нефруретерэктомия 16
7.1.2.1. Хирургический доступ 16
7.1.3. Периоперационная химиотерапия в качестве дополнения к радикальной нефруретерэктомии 17
7.1.3.1. Неоадъювантная химиотерапия 17
7.1.3.2. Адъювантная химиотерапия 17
7.1.4. Адъювантная лучевая терапия после радикальной нефруретерэктомии 17
7.1.5. Адъювантная внутрипузырная химиотерапия 17
7.1.6. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению неметастатического рака верхних мочевыводящих путей высокого риска 18
7.2. Метастатическая болезнь 19
7.2.1. Радикальная нефруретерэктомия 19
7.2.2. Метастазэктомия 19
7.2.3. Системная химиотерапия 19
7.2.3.1. Первая линия терапии 19
7.2.3.2. Вторая линия терапии 20
7.2.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению метастатического переходно-клеточного рака ВМП 21
8. НАБЛЮДЕНИЕ 21
8.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по наблюдению переходно-клеточного рака верхних мочевыводящих путей 22
9. ЛИТЕРАТУРА 22
10. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ 22
11. ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ 22

1. Введение

1.1. Цели и задачи

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

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

1.2. Состав рабочей группы

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

1.3. Доступные публикации

Доступны краткие рекомендации как в печатном виде, так и в различных версиях для мобильных устройств на базе iOS и Android, в которых представлены основные данные из рекомендаций по раку ВМП. Это сокращенные версии, которые требуют обращения к полному тексту рекомендаций. Опубликован ряд научных статей, а также несколько переводов всех версий рекомендаций. Последняя научная статья опубликована в 2018 г. [4]. Все документы доступны на сайте ЕАУ: http://uroweb.org/guideline/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/.

1.4. История публикаций и резюме по изменениям

Первые рекомендации ЕАУ по раку ВМП были опубликованы в 2011 г. Настоящее печатное издание представляет собой значительное обновление рекомендаций 2019 г. 1.4.1. Резюме по изменениям

Во всем документе проведен анализ и пересмотр литературы, если это имело значение. Во всем документе добавлены и перефразированы резюме по данным литературы и рекомендации. Основные изменения в настоящих рекомендациях:

- Раздел 3.1 «Эпидемиология» расширен, изменен рис. 3.1 и добавлены две новые рекомендации.

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

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

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

- Глава 6 «Прогноз»: добавлены информация и рекомендация, а также изменен рис. 6.1.

6.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по прогнозу

Резюме по данным литературы	УД
Возраст не является исключающим фактором для выполнения РНУ, если операция показана в качестве радикального метода лечения	3
Основные послеоперационные прогностические факторы включают гидронефроз, мультифокальность, размер, стадию и степень злокачественности опухоли, метастазы в лимфоузлы, лимфососудистую инвазию и редкие гистологические варианты	3

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

- Раздел 7 «Лечение» реструктурирован, включена новая информация по адъювантной и неоадъювантной химиотерапии. Кроме того, адаптированы рис. 7.1 и 7.2 и добавлены новые рекомендации.

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

Резюме по данным литературы	УД
Неполное удаление стенки мочевого пузыря в области устья мочеточника повышает риск внутрипузырного рецидива	3
Лимфодиссекция повышает выживаемость при инвазивном переходно-клеточном раке ВМП	3
Периоперационная химиотерапия повышает выживаемость	3
Однократная внутрипузырная химиотерапия в послеоперационном периоде снижает риск внутрипузырного рецидива	1

Рекомендации	СР
РНУ показана при неметастатическом переходно-клеточном раке ВМП высокого риска	Сильная
При нелокализованном переходно-клеточном раке ВМП показана открытая РНУ	Слабая
Необходимо полностью резецировать стенку мочевого пузыря в области устья мочеточника	Сильная
При переходно-клеточном раке ВМП высокого риска показана лимфодиссекция по анатомическим шаблонам	Сильная
При инвазивном переходно-клеточном раке ВМП показана периоперационная химиотерапия	Слабая
Послеоперационная внутрипузырная химиотерапия снижает риск внутрипузырного рецидива	Сильная

- Раздел 7.2 «Метастатическая болезнь» расширен, добавлена последняя информация по иммунотерапии в рамках первой и второй линий химиотерапии. Добавлено резюме по данным литературы и рекомендации по лечению метастатического переходно-клеточного рака ВМП.

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

Резюме по данным литературы	УД
РНУ у отдельных пациентов с метастатическим раком позволяет улучшить качество жизни и онкологические результаты	3
Комбинированная химиотерапия на основе цисплатина позволяет повысить медиану выживаемости	2
Монохимиотерапия и комбинированная химиотерапия на основе карбоплатина уступают по эффективности комбинированной химиотерапии на основе цисплатина в отношении частоты полного ответа и выживаемости	3
Комбинированную химиотерапию без препаратов платины не сравнивали со стандартной химиотерапией у пациентов с или без противопоказаний к комбинированной химиотерапии на основе цисплатина	4
По результатам исследования III фазы, ингибитор PD-1 пембролизумаб одобрен к применению у пациентов с прогрессированием рака во время или после комбинированной химиотерапии на основе препаратов платины	1b
По результатам исследования II фазы, ингибитор PD-L1 атезолизумаб одобрен к применению у пациентов с прогрессированием рака во время или после комбинированной химиотерапии на основе препаратов платины	2a
По результатам исследования II фазы, ингибитор PD-1 ниволумаб одобрен к применению у пациентов с прогрессированием рака во время или после комбинированной химиотерапии на основе препаратов платины	2a
По результатам исследования III фазы, ингибитор PD-1 пембролизумаб одобрен к применению у пациентов с распространенным или метастатическим переходно-клеточным раком с противопоказаниями к первой линии комбинированной химиотерапии на основе препаратов платины, однако его можно использовать только при наличии экспрессии PD-L1	2a
По результатам исследования III фазы, ингибитор PD-L1 атезолизумаб одобрен к применению у пациентов с распространенным или метастатическим переходно-клеточным раком с противопоказаниями к первой линии комбинированной химиотерапии на основе препаратов платины, однако его можно использовать только при наличии экспрессии PD-L1	2a

Рекомендации	СР
РНУ показана в качестве паллиативного лечения пациентам с симптоматическим операбельным местнораспространенным раком ВМП	Слабая
Препараты первой линии для пациентов без противопоказаний к цисплатину	
Химиотерапия на основе препаратов платины включает схемы GC, MVAC, предпочтительно с Г-КСФ, высокодозный режим MVAC с Г-КСФ или PCG	Сильная
Карбоплатин и комбинированная химиотерапия без препаратов платины не показаны	Сильная
Препараты первой линии для пациентов с противопоказаниями к цисплатину	
Ингибиторы иммунных контрольных точек (пембролизумаб или атезолизумаб) необходимо назначать в зависимости от экспрессии PD-L1	Слабая
При отсутствии экспрессии PD-L1 показана комбинированная химиотерапия на основе карбоплатина	Сильная
Препараты второй линии	
Ингибитор иммунных контрольных точек (пембролизумаб) показан пациентам с прогрессированием метастатического рака во время или после комбинированной химиотерапии на основе препаратов платины	Сильная
Ингибитор иммунных контрольных точек (атезолизумаб) показан пациентам с прогрессированием метастатического рака во время или после комбинированной химиотерапии на основе препаратов платины	Сильная
Винфлунин показан только пациентам с метастатическим раком в качестве препарата второй линии, если нельзя провести иммунотерапию или комбинированную химиотерапию. Кроме того, винфлунин можно использовать в рамках третьей или последующих линий терапии	Сильная

2. Методы

2.1. Поиск данных

Стандартная процедура для рабочей группы ЕАУ по рекомендациям включает ежегодную оценку новой опубликованной литературы, на основании чего проводятся последующие обновления. В клинических рекомендациях 2020 г. по раку ВМП посредством структурированного литературного поиска найдены, сопоставлены и оценены новые и клинически значимые данные. Поиск был ограничен с 20 июня (база Кокрейновских обзоров)/26 июня (Embase) 2018 г. до 31 мая 2019 г. Поиск проводился в базе данных Pubmed, Ovid, EMBASE и центральном реестре и базе данных Кокрейновских систематических обзоров. После дедубликации найдены и проанализированы 702 статьи.

Из полученных статей исключены базовые исследования, серии случаев, отчеты и комментарии редакторов. Включены только исследования взрослых пациентов, результаты которых опубликованы на английском языке. Найденные публикации в основном имели ретроспективный характер, включая ряд крупных многоцентровых исследований. Вследствие недостаточного количества рандомизированных данных статьи отбирались по следующим критериям: развитие концепции, промежуточные и отдаленные клинические результаты, качество и важность исследований. Всего 56 статей включены в обновление настоящих рекомендаций. Старые исследования включали, только если они имели историческое значение. Поисковая стратегия опубликована по адресу: http://uroweb.org/guideline/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/?type=appendices-publications.

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

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

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

5) влияние ценностей и предпочтений пациента на вмешательство;
6) точность этих ценностей и предпочтений пациента.

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

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

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

2.2. Рецензирование

Рекомендации прошли рецензирование перед публикацией в 2016 г. Обзорная статья была прорецензирована перед публикацией в 2018 г. [4].

3. Эпидемиология, этиология и патогенез

3.1. Эпидемиология

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

В исследовании, включавшем 82 пациента с РМП, которым через 1–3 года после БЦЖ-терапии проводилась визуализация ВМП, частота переходно-клеточного рака составила 13%. Все случаи были бессимптомными [16]. В другом исследовании (n = 307) без рутинной визуализации ВМП частота рака составила 25% [17]. В многоцентровом когортном исследовании (n = 402) с длительностью наблюдения 50 месяцев переходно-клеточный рак ВМП выявлен у 7,5% пациентов с неинвазивным РМП, которым проводилась БЦЖ-терапия. Прогностическими факторами были внутрипузырный рецидив и непапиллярный характер роста опухоли во время трансуретральной резекции [16]. После радикальной цистэктомии, выполненной по поводу инвазивного РМП, у 3–5% больных развивается метахронный переходно-клеточный рак ВМП.

Около 60% переходно-клеточных опухолей ВМП являются инвазивными на момент диагностики по сравнению с 15–25% при РМП [18], а у 7% пациентов выявляются метастазы [10, 19]. Пик заболеваемости приходится на возраст от 70 до 90 лет, и у мужчин эти опухоли встречаются втрое чаще, чем у женщин [20].

При переходно-клеточном раке ВМП и РМП имеются сильные различия по частоте основных геномных нарушений. У пациентов с обоими раками в анамнезе они всегда развиваются из одного клона клеток. Анализ геномных нарушений при переходно-клеточном раке ВМП дает информацию о риске внутрипузырного рецидива и позволяет выявить опухоли, связанные с синдромом Линча [21].

Амстердамские критерии представляют собой диагностические критерии, используемые для выявления семей с вероятным наличием синдрома Линча [22]. При переходно-клеточном раке ВМП, связанном с синдромом Линча, иммуногистохимический анализ в 98% случаев показывает

отсутствие экспрессии белков, предрасполагающей к мутации генов, ответственных за ошибки репарации ДНК (46% с микросателлитной нестабильностью и 54% с микросателлитной стабильностью) [23]. Большинство опухолей развиваются у носителей мутации MSH2 [24]. Пациентам с высоким риском синдрома Линча необходимо провести секвенирование ДНК и консультирование родственников [25, 26]. Характерные для синдрома Линча наследственные мутации в ДНК генов, ответственных за ошибки репарации ДНК, определяются у 9% пациентов с переходно-клеточным раком ВМП по сравнению с 1% больных РМП, что свидетельствует о связи переходно-клеточного рака ВМП и синдрома Линча [27]. В исследовании, включавшем 115 последовательных пациентов с переходно-клеточным раком ВМП, результат скрининга на синдром Линча был положительным в 13,9% случаев, а в 5,2% случаев синдром был подтвержден [28]. Это один из наиболее высоких показателей невыявленного генетического заболевания при урологических опухолях, который оправдывает скрининг всех пациентов с переходно-клеточным раком ВМП младше 65 лет и больных с отягощенным семейным анамнезом (см. рис. 3.1) [29, 30].

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

3.2. Факторы риска

Существует большое количество факторов окружающей среды, способствующих развитию переходно-клеточного рака ВМП [11, 31]. В опубликованных исследованиях не показано убедительной роли данных факторов, за исключением курения и аристолохиевой кислоты. Курение табака увеличивает риск развития переходно-клеточного рака ВМП в 2,5–7 раз [32–34]. В крупном популяционном исследовании, включавшем 229 251 «случай» и 1 197 552 подобранных «контроля», в котором оценивали семейные случаи переходно-клеточного рака, выявлены генетические или связанные с окружающей средой факторы, независимо от статуса курения. Хотя более чем у 9% участников диагностирован переходно-клеточный рак ВМП, семейных случаев не определялось, что может свидетельствовать о наличии семейных случаев только при переходно-клеточном раке нижних мочевыводящих путей [35].

На Тайване наличие мышьяка в питьевой воде связано с переходно-клеточным раком ВМП [36]. Аристолохиевая кислота, нитрофенантрен-карболовая кислота, выделяемая из растения Aristolochia, оказывает различные эффекты на мочевыводящую систему. Аристолохиевая кислота необратимо повреждает проксимальные канальцы, приводя к хроническим тубулоинтерстициальным заболеваниям, а мутагенные свойства аристолохиевой кислоты преимущественно приводят к переходно-клеточному раку ВМП [37–39]. Недавно описана связь аристолохиевой кислоты с РМП, почечно-клеточным раком, печеночно-клеточным раком и внутрипеченочной холангиокарциномой [40]. Описано два пути воздействия аристолохиевой кислоты: (i) загрязнения сельскохозяйственных культур растениями Aristolochia, как описано при балканской эндемической нефропатии [41]; и (ii) употребление лекарственных трав на основе Aristolochia [42, 43]. Препараты

растения Aristolochia используются по всему миру, особенно в Китае и на Тайване [39]. После биологической активации аристолохиевая кислота воздействует на геномную ДНК с формированием аддуктов деоксиаденозин-аристолактама [44]; данные изменения сохраняются в тканях-мишенях на протяжении десятилетий, выступая в роли достоверных биомаркеров воздействия [9]. Аддукты создают уникальный спектр мутаций, характеризующийся трансверсиями A→T, локализующимися преимущественно на нетранскрибируемом участке ДНК [40, 45]. Переходно-клеточный рак ВМП развивается менее чем у 10% лиц, контактирующих с аристолохиевой кислотой [38].

В двух ретроспективных исследованиях показано, что переходно-клеточный рак ВМП, связанный с аристолохиевой кислотой, чаще встречается у женщин [46, 47], хотя прогноз у них более благоприятный, чем у мужчин.

Потребление алкоголя является независимым фактором риска переходно-клеточного рака ВМП. В крупном исследовании типа «случай – контроль» (1569 «случаев» и 506 797 «контролей») показано статистически значимое увеличение риска у пациентов, употреблявших алкоголь, по сравнению с лицами, никогда не употреблявшими алкоголь (отношение шансов 1,23; 95% ДИ 1,08–1,40; p = 0,001). Пороговый показатель для повышения риска составляет 15 г алкоголя в сутки. Кроме того, эффект носит дозозависимый характер [48].

Различия в способности взаимодействия канцерогенов могут объяснять восприимчивость к развитию переходно-клеточного рака. Поскольку определенный генетический полиморфизм может быть связан с увеличением риска развития и прогрессирования болезни, имеет значение вариабельность в индивидуальной восприимчивости к указанным выше факторам риска. Переходно-клеточный рак ВМП и РМП могут иметь общие факторы риска развития или общие механизмы повреждения молекулярных путей [21]. К настоящему времени описано два случая полиморфизма, специфичного для рака ВМП [49].

3.3. Гистология и классификация

3.3.1. Гистологические типы

Опухоли ВМП с непереходно-клеточной морфологической структурой встречаются довольно редко [50, 51], но различные морфологические варианты могут наблюдаться почти в 25% случаев [52, 53]. Плоскоклеточный рак мочевыводящих путей чаще встречается при хроническом воспалении и инфекции, связанных с мочекаменной болезнью [54–57]. Плоскоклеточный рак ВМП встречается примерно в 15% случаев опухолей [55]. Они всегда относятся к опухолям высокой степени злокачественности и имеют менее благоприятный прогноз по сравнению с чистым переходно-клеточным раком [53, 58]. Другие, более редкие гистологические варианты включают саркоматоидную карциному и переходно-клеточный рак с инвертированным ростом [59].

Карцинома собирательных трубочек имеет аналогичные с переходно-клеточным раком ВМП характеристики, но отличается уникальной транскриптомной сигнатурой, относящейся к почечно-клеточному раку, с предполагаемым происхождением из клеток дистальных извитых канальцев [35]. По этой причине она относится к раку почки, а не раку ВМП [60].

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

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

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

4. Стадирование и классификация

4.1. Классификация

Классификация и морфология переходно-клеточного рака ВМП сходны с таковыми при РМП [1]. Выделяют неинвазивные папиллярные опухоли (папиллярные переходно-клеточные опухоли с низким злокачественным потенциалом, папиллярный переходно-клеточный рак низкой и высокой степени злокачественности) [61], плоские новообразования (карцинома *in situ* – CIS) и инвазивный рак. Как и при опухолях мочевого пузыря, непереходно-клеточные варианты являются неблагоприятным фактором риска.

4.2. TNM-классификация

В таблице 1 представлена TNM-классификация [62]. В качестве регионарных лимфатических узлов (ЛУ) рассматриваются ЛУ ворот почки и забрюшинные ЛУ, а для средней или нижней трети мочеточника – тазовые ЛУ. Сторона поражения не влияет на стадию N.

4.3. Степень злокачественности

В 2004 г. ВОЗ и Международное общество урологической патологии (ISUP) опубликовали новую классификацию неинвазивных переходно-клеточных опухолей, в которой представлена другая стратификация пациентов по сравнению с классификацией ВОЗ 1973 г. [63, 64]. При этом в 2016 г. опубликовано обновление системы градации ВОЗ 2004 г., в котором не было значимых изменений [63]. Настоящие рекомендации по-прежнему основаны на классификации 1973 и 2004/2016 гг., поскольку в большинстве публикаций используется классификация 1973 г. [61].

4.4. Направления для дальнейшего развития

В исследованиях, посвященных молекулярной классификации, при оценке экспрессии ДНК, РНК и протеинов выделены генетически различные группы опухолей. Описано четыре молекулярных подтипа с различным злокачественным потенциалом, однако при этом неизвестно, влияют ли молекулярные характеристики на эффективность лечения [65].

Таблица 1. TNM-классификация 2017 г. для переходно-клеточного рака ВМП [62]

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

5. Диагностика

5.1. Клинические симптомы

Диагноз переходно-клеточного рака ВМП может быть установлен случайно или при обследовании по поводу симптомов, которые, как правило, ограничены. Самым частым симптомом при переходно-клеточном раке ВМП является макро- или микрогематурия (70–80%) [66, 67]. Боль в боку встречается в 20% случаев [68, 69]. При переходно-клеточном раке ВМП могут появляться системные симптомы (анорексия, потеря массы тела, недомогание, тошнота, лихорадка, ночная потливость или кашель), которые должны служить причиной для более глубокого обследования с целью исключения метастазов; они связаны с неблагоприятным прогнозом [68, 69].

5.2. Методы визуализации

5.2.1. Компьютерная томография с контрастированием

Компьютерная томография (КТ) с контрастированием имеет самую высокую диагностическую точность при раке ВМП из всех доступных методов [70]. Согласно данным метаанализа 13 исследований, включавших 1233 пациента, объединенная чувствительность КТ-урографии в диагностике переходно-клеточного рака ВМП составляет 92% (ДИ 88–98), а объединенная специфичность – 95% [71].

Быстрая съемка тонких срезов позволяет получить изотропное изображение с высоким разрешением, которое можно рассматривать в самых разных плоскостях, что помогает поставить диагноз, не ухудшая разрешающую способность. Плоские опухоли при КТ-урографии практически не выявляются, если только они не вызывают массивную инфильтрацию или утолщение стенок.

Наличие увеличенных ЛУ является сильным прогностическим фактором метастазов [72].

5.2.2. Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная (МР) урография показана тем пациентам, которым нельзя выполнить КТ с контрастированием, как правило при противопоказаниях к лучевой нагрузке или введению йодсодержащих контрастных препаратов [73]. Чувствительность МР-урографии для опухолей размером менее 2 см после введения контрастного вещества составляет 75% [73]. Проведение МРТ с введением контрастных веществ, содержащих гадолиний, противопоказано пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), учитывая высокий риск нефрогенного системного фиброза. КТ-урография является более предпочтительным методом в диагностике рака ВМП, чем МР-урография.

5.3. Цистоскопия и цитологическое исследование мочи

Уретроцистоскопия является важнейшей частью диагностики переходно-клеточного рака ВМП для исключения сопутствующего РМП [10, 12]. Положительное цитологическое исследование мочи при нормальных результатах цистоскопии мочевого пузыря и исключении карциномы *in situ* в мочевом пузыре или простатическом отделе уретры позволяет с высокой степенью вероятности предположить наличие рака ВМП [1, 74, 75]. Цитология менее чувствительна к раку ВМП, чем к РМП, и идеальный вариант подразумевает выполнение ее in situ в лоханке [76]. Ретроградная уретеропиелография остается одним из вариантов диагностики опухоли ВМП [70, 77, 78]. Цитологическое исследование мочи из лоханки и мочеточника желательно выполнять до введения значительного количества контрастного вещества для ретроградной уретеропиелографии, поскольку контрастное вещество может испортить цитологические образцы [78, 79]. Цитологическое исследование с перемешиванием позволяет выявить до 91% злокачественных опухолей, что сопоставимо с гистологическим исследованием биопсийного материала [80].

Чувствительность флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) для выявления молекулярных изменений, характерных для рака ВМП, составляет около 50%, и по этой причине данный метод не рекомендуется для рутинной клинической практики [81–83].

5.4. Диагностическая уретероскопия

Для визуализации и биопсии мочеточника и чашечно-лоханочной системы почки используется гибкая уретероскопия. Уретероскопия позволяет оценить наличие, внешний вид и размер опухоли. Биопсия позволяет определить степень злокачественности в 90% случаев с низким уровнем ложноотрицательных результатов вне зависимости от размера образца [84]. Диагностическая биопсия может привести к занижению степени злокачественности, что требует тщательного наблюдения в том случае, если проводится органосохраняющее лечение [85]. Уретероскопия также дает возможность селективно взять материал для цитологического исследования с целью выявления карциномы in situ [78, 86, 87]. Оценка стадии при биопсии, выполненной во время уретероскопии, может быть затруднительной.

Комбинация степени злокачественности по данным биопсии, изменений при инструментальной диагностике, например гидронефроза, и цитологического исследования мочи помогает сделать выбор между РНУ и эндоскопическим лечением [87, 88]. Хотя результаты двух исследований свидетельствуют о повышении риска внутрипузырного рецидива у пациентов, которым перед РНУ проводилась уретероскопия [88, 89], в другой публикации получены противоположные результаты [91].

Техническое развитие гибких уретероскопов и использование новейших технологий визуализации улучшают качество изображения и диагностику плоских образований [89]. Наиболее перспективной технологией является узкополосная визуализация (NBI), но к настоящему времени получены только предварительные результаты [88, 93, 94]. Оптическая когерентная томография и конфокальная лазерная эндомикроскопия (Cellvizio©) используются *in vivo* для оценки степени злокачественности и/или стадии опухоли и/или для стадирования и имеют хорошую корреляцию с послеоперационным заключением при раке высокой степени злокачественности [95, 96]. В разделе 5.6 приводятся рекомендации по диагностике.

5.5. Отдаленные метастазы

Перед радикальным лечением важно исключать наличие отдаленных метастазов. КТ и МРТ являются методами выбора для выявления поражения легких и органов брюшной полости [71].

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

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

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

6. Прогноз

6.1. Прогностические факторы

При прорастании мышечной стенки переходно-клеточный рак ВМП, как правило, имеет неблагоприятный прогноз. Показатели пятилетней канцероспецифической выживаемости у пациентов с опухолями стадии pT2/pT3 составляют < 50% по сравнению с < 10% при стадии pT4 [97–100]. Ниже описаны основные прогностические факторы; на рис. 6.1 представлен обширный список факторов.

Рис. 6.1. Переходно-клеточный рак верхних мочевыводящих путей – прогностические факторы

6.2. Предоперационные факторы

6.2.1. Возраст и пол

Возраст пациента на момент выполнения РНУ независимо связан со снижением канцероспецифической выживаемости [98, 101, 102] (УД: 3). Значительную часть пожилых пациентов можно излечить с помощью РНУ [103], вследствие чего возраст сам по себе не должен быть причиной отказа

от радикального лечения [102, 103]. Пол больше не считается независимым прогностическим фактором, влияющим на смертность от рака ВМП [20, 98, 104].

6.2.2. Этническое происхождение

В одном многоцентровом исследовании не выявлено межрасовых различий [105], но в популяционных исследованиях показано, что у пациентов афроамериканской расы результаты лечения хуже, чем у лиц другого этнического происхождения (УД: 3). В другом исследовании показаны различия между пациентами в Китае и США при диагностике рака (факторы риска, характеристики заболевания и прогностические факторы неблагоприятных исходов) [13].

6.2.3. Курение табака

Курение на момент постановки диагноза повышает риск рецидива и смертности после РНУ [106, 107], а также повышает риск внутрипузырного рецидива [108] (УД: 3). Описана тесная взаимосвязь между курением табака и прогнозом; отказ от курения благоприятно влияет на онкологические показатели.

6.2.4. Локализация, мультифокальность, размер опухоли и гидронефроз

Первичная локализация опухоли является прогностическим фактором [109, 110] (УД: 3). После поправки на стадию опухоли при многоочаговых опухолях и опухолях мочеточника прогноз хуже, чем при опухолях лоханки [98, 109–114]. Гидронефроз связан с распространенным процессом и неблагоприятными онкологическими результатами [68, 72, 79].

6.2.5. Задержка хирургического лечения

Задержка между диагностикой инвазивной опухоли и ее удалением может повышать риск прогрессирования. Временная граница от выбора РНУ до ее выполнения не должна превышать 12 недель [115–119] (УД: 3).

6.2.6. Другие факторы

Показатель шкалы Американского общества анестезиологов (ASA) статистически значимо коррелирует с канцероспецифической выживаемостью после РНУ [120] (УД: 3), так же как и показатель шкалы ECOG [121]. Ожирение и повышенный индекс массы тела отрицательно влияют на канцероспецифическую выживаемость [122] (УД: 3). Высокое отношение нейтрофилов к лимфоцитам до лечения [123, 124] и низкий уровень альбумина [125] также коррелируют с более высокой канцероспецифической смертностью.

6.3. Послеоперационные факторы

6.3.1. Стадия и степень злокачественности опухоли

Основными прогностическими факторами являются стадия и степень злокачественности опухоли [18, 87, 98, 126, 127].

6.3.2. Поражение лимфоузлов

Поражение ЛУ и экстранодальное прорастание являются сильными прогностическими факторами результатов лечения рака ВМП [128, 129]. Лимфодиссекция во время РНУ позволяет лучше стадировать процесс [100, 129–131] (УД: 3), но ее лечебная роль остается противоречивой.

6.3.3. Лимфососудистая инвазия

Лимфососудистая инвазия определяется примерно в 20% случаев рака ВМП и является независимым прогностическим фактором выживаемости [132–134]. Статус лимфососудистой инвазии следует систематически включать в протокол патоморфологического исследования после РНУ [132, 135, 136] (УД: 3).

6.3.4. Хирургический край

Положительный хирургический край в мягких тканях после РНУ является важным фактором развития метастазов. Патоморфологи должны искать и описывать положительный край на уровне удаления мочеточника, краев стенки мочевого пузыря и вокруг края опухоли [137] (УД: 3).

6.3.5. Патоморфологические факторы

Обширный некроз опухоли (> 10%) является независимым прогностическим фактором у пациентов, которым проводят РНУ [138, 139] (УД: 3). Кроме того, строение опухоли также является сильным прогностическим фактором, поскольку наличие опухоли на широком основании связано

с неблагоприятным прогнозом [140, 141] (УД: 3). Наличие сопутствующей карциномы in situ при локализованном переходно-клеточном раке ВМП связано с повышением риска рецидива и канцероспецифической смертности [142, 143] (УД: 3). Макроскопическая инфильтрация или инвазия окололоханочной жировой клетчатки связана с более высоким риском рецидива после РНУ по сравнению с микроскопической инфильтрацией паренхимы почки [52, 144].

6.4. Молекулярные маркеры

В ряде исследований оценивали прогностическое влияние различных тканевых маркеров, связанных с клеточной адгезией (Е-кадерин [145] и CD24), микросателлитной нестабильностью [146], клеточной дифференциацией [147, 148], ангиогенезом, клеточной пролиферацией (Ki67), эпителиально-мезенхимальным переходом, митозом, апоптозом, сосудистой инвазией, экспрессией рецептора программируемой клеточной смерти (лиганда) 1 (PD-1/PDL-1) [149] и белком c-MET [98, 150].

Однако в связи с редкостью заболевания основными ограничениями вышеприведенных исследований являются их ретроспективный характер и небольшой размер выборки. В настоящее время ни один из маркеров не соответствует критериям, необходимым для использования в клинической практике с целью определения тактики лечения.

6.5. Прогностические инструменты

В настоящее время предложены три модели для предоперационного прогнозирования мышечно-инвазивного/нелокализованного рака [151–153].

Кроме того, описано пять прогностических номограмм на основании стандартных морфологических характеристик [100, 154–158].

6.5.1. Внутрипузырный рецидив

В метаанализе выявлены статистически значимые прогностические факторы внутрипузырного рецидива после РНУ [159] (УД: 3). Описаны три категории факторов повышенного риска рецидива:

- характеристики пациента (мужской пол, РМП в анамнезе, курение, хроническая болезнь почек до операции);
- характеристики опухоли (положительный результат цитологического исследования, локализация опухоли в мочеточнике, мультифокальность, инвазивная стадия, некроз);
- факторы лечения, включая технику (лапароскопический доступ, экстравезикальное иссечение устья) и положительный хирургический край [159].

Кроме того, диагностическая уретероскопия повышает риск внутрипузырного рецидива после РНУ [89, 90] (УД: 3). На основании публикаций с низким уровнем доказательности можно сделать вывод, что однократная инстилляция после диагностической/лечебной уретероскопии при неметастатическом переходно-клеточном раке ВМП позволяет снизить риск внутрипузырного рецидива, аналогично ее выполнению после РНУ [119–121].

6.6. Стратификация риска неметастатического рака верхних мочевыводящих путей

Поскольку при переходно-клеточном раке ВМП трудно клинически оценить стадию опухоли, следует стратифицировать опухоли в группу низкого и высокого риска, чтобы отобрать пациентов, которым можно проводить органосохраняющее лечение [160, 161] (рис. 6.2).

** Должны присутствовать все факторы.*

*** Может присутствовать один из этих факторов.*

Рис. 6.2. Стратификация риска рака верхних мочевыводящих путей перед вмешательством

6.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по прогнозу

Резюме по данным литературы	УД
Возраст не является исключающим фактором для выполнения РНУ, если операция показана в качестве радикального метода лечения	3
Основные послеоперационные прогностические факторы включают гидронефроз, мультифокальность, размер, стадию и степень злокачественности опухоли, метастазы в лимфоузлы, лимфососудистую инвазию и редкие гистологические варианты	3

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

7. Лечение

7.1. Локализованный рак

7.1.1. Органосохраняющее лечение

Органосохраняющее лечение рака ВМП позволяет избавить пациента от риска осложнений, связанных с РНУ, и при этом не ухудшить онкологические результаты и сохранить функцию почки, как показано в метаанализе, проведенном рабочей группой по НИРМП [162]. При раке низкого риска оно является предпочтительным подходом, при котором показатели выживаемости сопоставимы с РНУ [162]. Его необходимо предлагать во всех случаях низкого риска вне зависимости от состояния контралатеральной почки. При опухолях высокой степени злокачественности органосохраняющее лечение показано в отдельных случаях (при почечной недостаточности или единственной функционирующей почке) (УД: 3). Рекомендации по органосохраняющему лечению переходно-клеточного рака ВМП представлены в разделе 7.1.1.5.

7.1.1.1. Уретероскопия

При раке низкого риска можно проводить эндоскопическое лечение [163, 164]. Для удаления опухолей чашечно-лоханочной системы требуется гибкий уретероскоп [165]. Пациента необходимо информировать о выполнении ранней (повторной) уретероскопии [166] и более тщательного и строгого наблюдения. В таких случаях требуется полная резекция или деструкция опухоли [166]. Тем не менее сохраняется риск прогрессирования рака после эндоскопического лечения из-за низкой точности методов визуализации и биопсии для стратификации риска и определения биологического поведения опухоли [167].

7.1.1.2. Чрескожный доступ

Чрескожное лечение можно рассматривать при опухолях лоханки почки низкого риска [164, 168] (УД: 3). Оно показано при локализации рака низкого риска в нижней чашке, к которой невозможно или трудно добраться гибким уретерореноскопом. Однако данный подход стали использовать реже в связи с улучшением материалов и модернизацией эндоскопов с отклонением дистального конца [164, 168]. Чрескожный доступ сопровождается риском имплантационных метастазов.

7.1.1.3. Сегментарная резекция мочеточника

Сегментарная резекция мочеточника с широким иссечением краев позволяет получить материал для определения стадии и степени злокачественности и сохранить ипсилатеральную почку. Во время сегментарной резекции можно выполнить лимфодиссекцию [162]. Сегментарная резекция проксимальных двух третей мочеточника связана с более высокой частотой рецидива, чем резекция дистальной трети [169, 170] (УД: 3).

Полная резекция дистального отдела мочеточника с неоцистостомой показана при опухолях дистального отдела мочеточника низкого риска, если они не могут быть удалены полностью эндоскопически, и при опухолях высокого риска, когда органосохраняющее лечение необходимо для сохранения функции почки [99, 169, 170] (УД: 3). Полное удаление мочеточника с замещением сегментом подвздошной кишки технически выполнимо, но показано лишь в тех случаях, когда обязательно необходимо органосохраняющее лечение у пациентов с раком низкого риска [171].

Открытая резекция лоханки или резекция почки практически не имеет показаний. Открытая резекция опухолей чашечно-лоханочной системы практически не выполняется.

7.1.1.4. Адъювантная местная терапия

В исследованиях изучалось антеградное введение вакцины БЦЖ (бациллы Кальметта–Герена) или митомицина С через нефростому при карциноме *in situ* (после полного удаления опухоли) [143, 172] (УД: 3). Кроме того, можно использовать ретроградное введение по мочеточниковому катетеру, но антеградный и ретроградный доступы несут определенный риск вследствие возможной обструкции мочеточника с развитием пиловенозного рефлюкса во время инстилляции/перфузии. Хотя можно использовать рефлюкс препарата по стенту с двойным J-концом, это не рекомендуется, поскольку он часто не достигает почечной лоханки [173–176]. Недавно опубликованы систематический обзор и метаанализ, в которых оценивали онкологические результаты у пациентов с папиллярным переходно-клеточным раком ВМП или карциномой *in situ* ВМП. Пациентам проводились органосохраняющее лечение и адъювантная внутриполостная терапия. Авторы оценивали влияние адъювантной терапии (химиотерапевтические препараты и/или иммунотерапия с БЦЖ-терапией) после органосохраняющего лечения папиллярного переходно-клеточного рака ВМП (Та-Т1) и адъювантной БЦЖ-терапии при карциноме *in situ*. Результаты свидетельствуют о сопоставимой эффективности различных методов введения (антеградный, ретроградный, комбинированный) в отношении частоты рецидива, прогрессирования, канцероспецифической и общей выживаемости. Следует отметить, что частота рецидива после адъювантной инстилляции сравнима с литературными данными для пациентов, не получавших адъювантного лечения, что ставит под сомнение его эффективность [177]. В анализ были включены ретроспективные исследования с небольшим числом пациентов, предвзятостью публикаций и неточностями в описании результатов.

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

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

7.1.2. Радикальная нефруретерэктомия

7.1.2.1. Хирургический доступ

7.1.2.1.1. Открытая радикальная нефруретерэктомия

РНУ с резекцией устья представляет собой стандарт лечения при раке высокой степени злокачественности, вне зависимости от локализации опухоли [18] (УД: 3). РНУ должна соответствовать принципам онкологии, которые включают антибластику посредством недопущения входа в мочевыводящие пути во время резекции опухоли [18]. В разделе 7.1.6 представлены рекомендации по РНУ.

7.1.2.1.2. Лапароскопическая радикальная нефруретерэктомия

В литературе описаны случаи диссеминации в забрюшинном пространстве и по ходу расположения троакаров при удалении опухолей больших размеров в условиях пневмоперитонеума [178, 179]. Необходимо соблюдать несколько правил, чтобы избежать диссеминации опухоли при лапароскопической операции:

1) избегать нарушения целостности мочевыводящих путей;
2) избегать прямого контакта инструментов с опухолью;
3) лапароскопическая РНУ должна проходить в закрытой системе. Нельзя морцеллировать опухоль, а для извлечения препарата необходимо использовать контейнер;
4) почку и мочеточник нужно удалять единым блоком с резецированной стенкой мочевого пузыря в области устья;
5) наличие большой инвазивной опухоли (Т3/Т4 и/или N+/M+) является противопоказанием к лапароскопической РНУ, поскольку она уступает по эффективности открытой РНУ [180, 181].

Лапароскопическая РНУ безопасна в опытных руках при соблюдении строгих принципов онкологии. Наблюдается тенденция к получению сопоставимых результатов после лапароскопической и открытой РНУ [179, 182–185] (УД: 3). Только в одном проспективном рандомизированном иссле-

довании показано, что лапароскопическая РНУ не уступает открытой при неинвазивном переходно-клеточном раке ВМП [181] (УД: 2). За последние 30 лет онкологические результаты после РНУ значительно не изменились, несмотря на улучшение стадирования и хирургической техники [186] (УД: 3). Кроме того, можно использовать робот-ассистированный доступ. В недавно опубликованных исследованиях показаны сопоставимые онкологические результаты [187–189].

7.1.2.1.3. Удаление стенки мочевого пузыря

Резекция дистального отдела мочеточника и его устья необходима в связи с риском развития рецидива в этой зоне [159, 169, 190–192]. Описано несколько техник для упрощения резекции дистального отдела мочеточника, включая отрыв, экстирпацию, трансуретральную резекцию интрамурального отдела мочеточника и инвагинацию. Ни одна из этих методик не сопоставима по эффективности с полной резекцией устья мочеточника со стенкой мочевого пузыря [15, 190, 191] (УД: 3).

7.1.2.1.4. Лимфодиссекция

Использование шаблона для лимфодиссекции, вероятнее всего, в большей степени влияет на выживаемость, чем количество удаленных ЛУ [193]. Соблюдение шаблона и полноты лимфодиссекции позволяет улучшить канцероспецифическую выживаемость у пациентов с инвазивным раком и снизить риск местного рецидива [194]. Даже при отсутствии клинических [195] или морфологических признаков поражения ЛУ [196] лимфодиссекция способствует улучшению выживаемости.

Риск метастазов в ЛУ увеличивается вместе со стадией опухоли [130]. Лимфодиссекция не является необходимой при опухолях Ta-T1 вследствие низкого риска метастазов в ЛУ [197–200], однако, учитывая возможные неточности в предоперационном стадировании, лимфодиссекцию необходимо выполнять всем пациентам в соответствии с анатомическим шаблоном. В литературе описаны шаблоны для лимфодиссекции [194, 201, 202].

7.1.3. Периоперационная химиотерапия в качестве дополнения к радикальной нефруретерэктомии

7.1.3.1. Неоадъювантная химиотерапия

В ряде ретроспективных исследований, в которых оценивали роль неоадъювантной химиотерапии, получены перспективные результаты по снижению стадии и частоте полного ответа [203–207]. Неоадъювантная терапия позволяет снизить риск рецидива и смертность по сравнению с РНУ в режиме монотерапии [208–210]. К настоящему времени не опубликовано результатов рандомизированных исследований.

7.1.3.2. Адъювантная химиотерапия

В ретроспективных исследованиях получены противоречивые результаты по эффективности адъювантной химиотерапии [211–213]. В популяционном исследовании (n = 3253) показано увеличение общей выживаемости при переходно-клеточном раке стадии pT3/T4 и/или pN+ [214], хотя эти результаты не подтверждены в многоцентровом когортном исследовании у пациентов с РМП стадии pT2-T4 и/или N+ (n = 1544) [212].

Основным ограничением адъювантной химиотерапии при распространенном раке остается невозможность использовать полную дозу цисплатина после РНУ вследствие нарушения почечной функции [215, 216]. На конгрессах были представлены многообещающие результаты проспективного рандомизированного исследования II фазы, в котором оценивали преимущество адъювантной химиотерапии на основе препаратов платины при переходно-клеточном раке ВМП стадии pT2-4, N0-3M0. Ожидается публикация результатов данного исследования.

7.1.4. Адъювантная лучевая терапия после радикальной нефруретерэктомии

Адъювантная лучевая терапия снижает риск местного рецидива после РНУ. Данные литературы остаются противоречивыми и не позволяют сделать окончательные выводы [217–220]. Более того, необходимо оценить дополнительную пользу лучевой терапии при проведении химиотерапии [219].

7.1.5. Адъювантная внутрипузырная химиотерапия

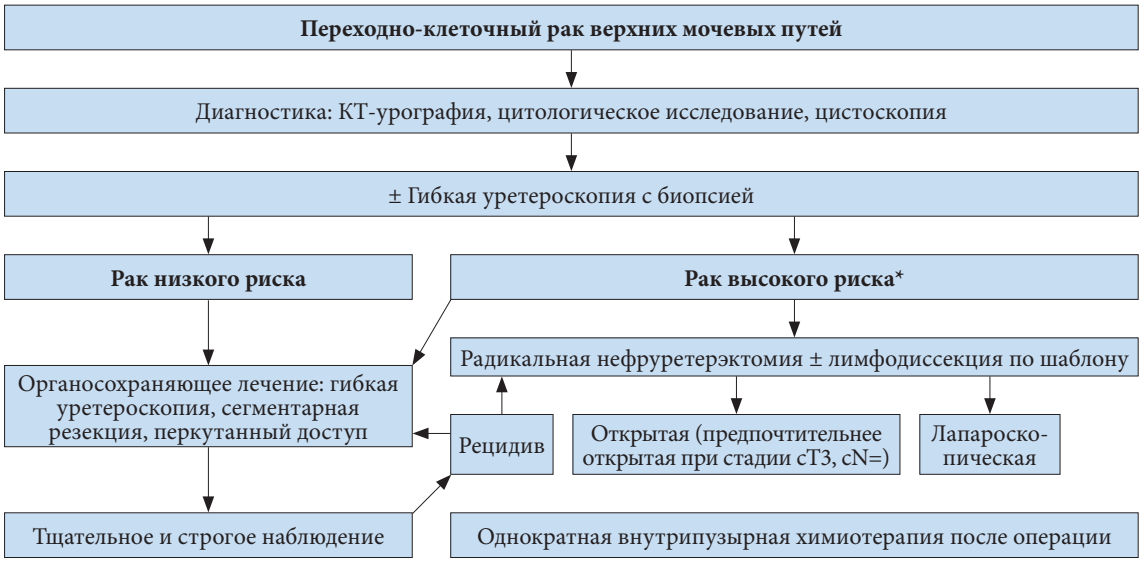
Частота внутрипузырного рецидива после РНУ составляет 22–47% [116, 191]. В двух проспективных рандомизированных исследованиях [221, 222] и метаанализе [223] показано, что однократная внутрипузырная химиотерапия непосредственно после операции (митомицин С, пирарубицин, в течение 2–10 дней) снижает риск внутрипузырного рецидива в течение года (УД: 2). При подозрении на наличие экстравазации перед инстилляцией необходимо выполнить цистографию.

Несмотря на отсутствие прямого подтверждения эффективности внутрипузырной инстилляции химиопрепаратов после органосохраняющего лечения, однократное введение представляется эффективным (УД: 4). На рис. 7.1 и 7.2 представлен алгоритм лечения.

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

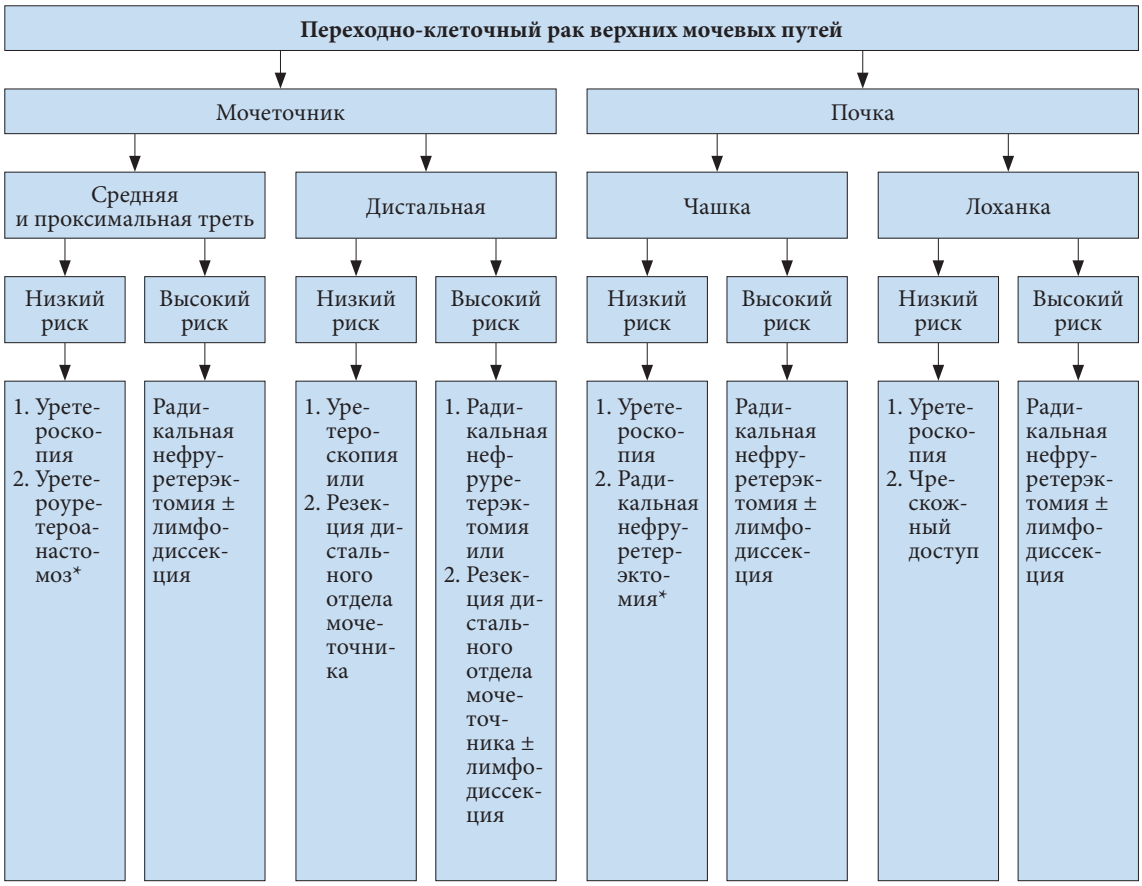
Резюме по данным литературы	**УД**
РНУ является стандартом лечения переходно-клеточного рака ВМП высокого риска вне зависимости от его локализации	2
Открытый, лапароскопический и робот-ассистированный доступы имеют сопоставимую эффективность при локализованном переходно-клеточном раке ВМП.	2
Неполное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

Рекомендации	**СР**
РНУ показана при неметастатическом переходно-клеточном раке ВМП высокого риска	Сильная
При нелокализованном переходно-клеточном раке ВМП показана открытая РНУ	Слабая
Необходимо полностью резецировать стенку мочевого пузыря в области устья мочеточника	Сильная
При переходно-клеточном раке ВМП высокого риска показана лимфодиссекция по анатомическим шаблонам	Сильная
При инвазивном переходно-клеточном раке ВМП показана периоперационная химиотерапия	Слабая
Послеоперационная внутрипузырная химиотерапия снижает риск внутрипузырного рецидива	Сильная



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

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



1. Первый вариант лечения
2. Второй вариант лечения
** В случае невозможности эндоскопического лечения.*

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

7.2. Метастатическая болезнь

7.2.1. Радикальная нефруретерэктомия

В ряде обсервационных исследований оценивали роль РНУ в лечении метастатического переходно-клеточного рака ВМП [224–227]. Несмотря на ограниченность данных, РНУ повышает канцероспецифическую [224, 226, 227] и общую выживаемость у отдельных пациентов, особенно при отсутствии противопоказаний к химиотерапии на основе цисплатина [225, 226]. Следует отметить, что эти преимущества могут относиться только к пациентам с одной локализацией метастазов [226]. Учитывая высокий риск неточностей в обсервационных исследованиях, в которых оценивали РНУ при метастатическом раке, показания к хирургическому лечению должны быть только паллиативными, с целью контроля над симптомами [17, 106] (УД: 3). При частичном или полном ответе на индукционную химиотерапию можно обсудить с пациентом выполнение РНУ.

7.2.2. Метастазэктомия

В литературе отсутствуют данные по целесообразности метастазэктомии у пациентов с распространенным процессом. Результаты исследования, включавшего пациентов с раком ВМП и мочевого пузыря, свидетельствуют о безопасности и онкологической эффективности данного подхода у тщательно отобранных пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни более 6 месяцев [228–230]. Это подтверждено в самом крупном и наиболее свежем исследовании, опубликованном на данный момент [231]. При отсутствии рандомизированных исследований следует определять тактику на индивидуальной основе и принимать решение об удалении метастазов (хирургическим путем или с использованием других методов) совместно с пациентом.

7.2.3. Системная химиотерапия

7.2.3.1. Первая линия терапии

Экстраполируя данные по РМП и результаты небольших, одноцентровых исследований по раку ВМП, комбинированная химиотерапия на основе препаратов платины (особенно цисплати-

на) представляется эффективной в рамках первой линии терапии метастатического рака ВМП. В ретроспективном анализе трех рандомизированных исследований показано, что локализация первичной опухоли не оказывает влияния на выживаемость без прогрессирования или общую выживаемость у пациентов с местнораспространенным или метастатическим переходно-клеточным раком ВМП, которым проводится комбинированная химиотерапия на основе препаратов платины [232].

В литературе представлены результаты единичных исследований, в которых оценивали роль иммунотерапии в рамках первой линии терапии у пациентов с переходно-клеточным раком ВМП без противопоказаний к цисплатину. Прежде всего в исследовании II фазы без группы сравнения, включавшем 370 пациентов, показано, что у больных с переходно-клеточным раком ВМП (n = 69/19%) показатель объективного ответа составил 22% [233]. В общей когорте экспрессия PD-L1 10% была связана с более высокой частотой ответа на пембролизумаб, который имел относительно приемлемую токсичность. Далее, в исследовании II фазы атезолизумаба без группы сравнения, включавшем 119 пациентов, получавших атезолизумаб, показано, что у больных с переходно-клеточным раком ВМП с противопоказаниями к цисплатину (n = 33, 27,7%) показатель объективного ответа составил 39% [234]. Медиана общей выживаемости во всей когорте составила 15,9 месяца, а токсичность была относительно приемлемой. К настоящему времени не опубликовано других данных по первой линии терапии, но в ряде исследований III фазы оценивают пембролизумаб (NCT02853305 [235]), атезолизумаб (NCT02807636 [236]) и дурвалумаб (NCT02516241 [237]) в режиме монотерапии и комбинированную иммунотерапию ниволумабом (NCT03036098 [238]), дурвалумабом (NCT02516241 [237]) или пембролизумабом (NCT02178722 [239]) у пациентов с метастатическим переходно-клеточным раком, включая рак ВМП.

7.2.3.2. Вторая линия терапии

Аналогично РМП выбор терапии второй линии метастатического переходно-клеточного рака ВМП остается затруднительным. В дополнительном анализе подгруппы больных метастатическим/местнораспространенным переходно-клеточным раком ВМП показано, что винфлунин обладает сопоставимой эффективностью, как и у пациентов с прогрессированием метастатического РМП после химиотерапии на основе цисплатина [240].

Более важно, что в рандомизированном исследовании III фазы, включавшем 542 пациента с распространенным переходно-клеточным раком, ранее получавших химиотерапию на основе препаратов платины, показано, что пембролизумаб снижает риск летального исхода у пациентов с переходно-клеточным раком ВМП почти на 50% (n = 75, 13,8%), хотя различие имело пограничное значение [241]. В общей когорте частота объективного ответа составила 21,1%, а медиана общей выживаемости – 10,3 месяца. Примечательно, что, хотя не проводилось анализа подгрупп для пациентов с переходно-клеточным раком ВМП (n = 65/21%), в исследовании II фазы без группы сравнения показана длительная активность атезолизумаба, связанная с экспрессией PD-L1 на иммунных клетках у больных метастатическим переходно-клеточным раком [242]. У пациентов с гиперэкспрессией PD-L1 частота объективного ответа составила 26% по сравнению с 15% во всей популяции. Однако в рандомизированном исследовании III фазы не показано увеличения общей выживаемости по сравнению с химиотерапией у пациентов с гиперэкспрессией PD-L1, включая 51 больного переходно-клеточным раком ВМП (21,8%), несмотря на более приемлемый профиль безопасности [243].

Частота объективного ответа у других препаратов для иммунотерапии, включая ниволумаб [244], авелумаб [245, 246] и дурвалумаб [247], в общей когорте больных метастатическим переходно-клеточным раком, резистентным к препаратам платины, варьирует от 17,8% [247] до 19,6% [244], а медиана общей выживаемости – от 7,7 до 18,2 месяца. Эти результаты получены только в исследованиях I или II фазы без группы сравнения, и число пациентов с раком ВМП было указано только в исследовании авелумаба (n = 7/15,9%) [246] без анализа подгрупп в зависимости от первичной локализации опухоли.

Комбинированная иммунотерапия ниволумабом и ипилимумабом имеет выраженную противоопухолевую активность. В многоцентровом исследовании I/II фазы, включавшем 78 пациентов с метастатическим раком ВМП и прогрессированием после химиотерапии на основе препаратов платины, частота объективного ответа составила 38% [248]. Хотя в это исследование вошли пациенты с переходно-клеточным раком ВМП, авторы не провели анализ подгрупп. Другие комбинации иммунотерапии могут быть эффективными в рамках второй линии терапии, но к настоящему времени не получено убедительных данных [249].

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

Резюме по данным литературы	**УД**
РНУ у отдельных пациентов с метастатическим раком позволяет улучшить качество жизни и онкологические результаты	3
Комбинированная химиотерапия на основе цисплатина позволяет повысить медиану выживаемости	2
Монохимиотерапия и комбинированная химиотерапия на основе карбоплатина уступают по эффективности комбинированной химиотерапии на основе цисплатина в отношении частоты полного ответа и выживаемости	3
Комбинированную химиотерапию без препаратов платины не сравнивали со стандартной химиотерапией у пациентов с или без противопоказаний к комбинированной химиотерапии на основе цисплатина	4
По результатам исследования III фазы, ингибитор PD-1 пембролизумаб одобрен к применению у пациентов с прогрессированием рака во время или после комбинированной химиотерапии на основе препаратов платины	1b
По результатам исследования II фазы, ингибитор PD-L1 атезолизумаб одобрен к применению у пациентов с прогрессированием рака во время или после комбинированной химиотерапии на основе препаратов платины	2a
По результатам исследования II фазы, ингибитор PD-1 ниволумаб одобрен к применению у пациентов с прогрессированием рака во время или после комбинированной химиотерапии на основе препаратов платины	2a
По результатам исследования II фазы, ингибитор PD-1 пембролизумаб одобрен к применению у пациентов с распространенным или метастатическим переходно-клеточным раком с противопоказаниями к первой линии комбинированной химиотерапии на основе препаратов платины, однако его можно использовать только при наличии экспрессии PD-L1	2a
По результатам исследования III фазы, ингибитор PD-L1 атезолизумаб одобрен к применению у пациентов с распространенным или метастатическим переходно-клеточным раком с противопоказаниями к первой линии комбинированной химиотерапии на основе препаратов платины, однако его можно использовать только при наличии экспрессии PD-L1	2a

Рекомендации	**СР**
РНУ показана в качестве паллиативного лечения пациентам с симптоматическим операбельным местнораспространенным раком ВМП	Слабая
Препараты первой линии для пациентов без противопоказаний к цисплатину	
Химиотерапия на основе препаратов платины включает схемы GC, MVAC, предпочтительно с Г-КСФ, высокодозный режим MVAC с Г-КСФ или PCG	Сильная
Карбоплатин и комбинированная химиотерапия без препаратов платины не показаны.	Сильная
Препараты первой линии для пациентов с противопоказаниями к цисплатину	
Ингибиторы иммунных контрольных точек (пембролизумаб или атезолизумаб) необходимо назначать в зависимости от экспрессии PD-L1	Слабая
При отсутствии экспрессии PD-L1 показана комбинированная химиотерапия на основе карбоплатина	Сильная
Препараты второй линии	
Ингибитор иммунных контрольных точек (пембролизумаб) показан пациентам с прогрессированием метастатического рака во время или после комбинированной химиотерапии на основе препаратов платины	Сильная
Ингибитор иммунных контрольных точек (атезолизумаб) показан пациентам с прогрессированием метастатического рака во время или после комбинированной химиотерапии на основе препаратов платины	Сильная
Винфлунин показан только пациентам с метастатическим раком в качестве препарата второй линии, если нельзя провести иммунотерапию или комбинированную химиотерапию. В качестве альтернативы винфлунин можно использовать в рамках третьей или последующих линий терапии	Сильная

8. Наблюдение

Риск рецидива рака ВМП и смерти изменяется по мере наблюдения после операции и, вероятно, со временем становится ниже [250]. Для выявления метахронного РМП (вероятность со временем повышается [251]), местного рецидива и отдаленных метастазов требуется самое строгое наблюдение (раздел 8.1). В разделе 8.1 представлены резюме по данным литературы и рекомендации по наблюдению пациентов.

Режим наблюдения включает цистоскопию и цитологическое исследование мочи в течение > 5 лет [12, 14, 15, 161]. Развитие рецидива в мочевом пузыре не следует рассматривать как появление отдаленных метастазов. В случае выполнения органосохраняющего лечения требуется тщательный мониторинг состояния ипсилатеральных ВМП ввиду высокого риска развития рецидива [165, 252, 253]. Несмотря на постоянное совершенствование эндоурологической техники, наблюдение за пациентами, пролеченными консервативно, остается сложной задачей и требует повторного выполнения малоинвазивных манипуляций. Как и при РМП, после органосохраняющего лечения можно проводить повторный «second-look» осмотр, но это не является рутинной практикой [2, 166].

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

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

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

9. Литература (представлена в конце издания)

10. Конфликт интересов

Все члены группы по составлению клинических рекомендаций по опухолям ВМП предоставили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация доступна на сайте Европейской ассоциации урологов: http://uroweb.org/guideline/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/. Данные рекомендации были созданы при финансовой поддержке ЕАУ. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. ЕАУ – некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций ЕАУ не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.

11. Информация по цитированию

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

Ссылка на полную версию рекомендаций оформляется следующим образом:

EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress, Amsterdam, the Netherlands, 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.

Если требуется издатель и/или местоположение:

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

Ссылки на отдельные рекомендации оформляются следующим образом:

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

Клинические рекомендации по инвазивному и метастатическому раку мочевого пузыря

J.A. Witjes (председатель), H.M. Bruins, R. Cathomas, E. Compérat, N.C. Cowan, G. Gakis, V. Hernández, A. Lorch, M.J. Ribal (вице-председатель), G.N. Thalmann, A.G. van der Heijden, E. Veskimäe

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

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: ???

© Европейская ассоциация урологов, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ 6
   - 1.1. Цели и задачи 6
   - 1.2. Состав рабочей группы 6
   - 1.3. Доступные публикации 6
   - 1.4. История публикаций и резюме по изменениям 6
     - 1.4.1. История публикаций 6
2. МЕТОДЫ 7
   - 2.1. Поиск данных 7
   - 2.2. Рецензирование 8
     - 2.2.1. Публичное рецензирование 8
   - 2.3. Будущие цели 9
3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ 9
   - 3.1. Эпидемиология 9
   - 3.2. Этиология 9
     - 3.2.1. Курение табака 9
     - 3.2.2. Профессиональная вредность (контакт с химическими веществами) 9
     - 3.2.3. Лучевая терапия 10
     - 3.2.4. Пищевые факторы 10
     - 3.2.5. Метаболические расстройства 10
     - 3.2.6. Шистосомоз мочевого пузыря и хроническая инфекция мочевыводящих путей 10
     - 3.2.7. Пол 11
     - 3.2.8. Генетические факторы 11
     - 3.2.9. Резюме по данным литературы и рекомендации по эпидемиологии и факторам риска 11
   - 3.3. Морфологическое исследование 12
     - 3.3.1. Обращение с препаратом после трансуретральной резекции и радикальной цистэктомии 12
     - 3.3.2. Морфология рака мочевого пузыря с инвазией в мышечный слой 12
     - 3.3.3. Рекомендации по исследованию препарата 12
     - 3.3.4. Консенсус EAU-ESMO по лечению поздних стадий и редких гистологических типов рака мочевого пузыря [5, 6]* 13
4. СТАДИРОВАНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ 13
   - 4.1. Морфологическое стадирование 13
   - 4.2. TNM-классификация 13
5. ДИАГНОСТИКА И СТАДИРОВАНИЕ 14
   - 5.1. Первичная диагностика 14
     - 5.1.1. Симптомы 14
     - 5.1.2. Физикальное обследование 14
     - 5.1.3. Методы визуализации 14
     - 5.1.4. Цитологическое исследование мочи и маркеры в моче 14
     - 5.1.5. Цистоскопия 14
     - 5.1.6. Трансуретральная резекция инвазивного рака мочевого пузыря 15
     - 5.1.7. Повторная резекция 15
     - 5.1.8. Сопутствующий рак предстательной железы 15
     - 5.1.9. Резюме по данным литературы и рекомендации по первичной оценке больных с подозрением на инвазивный рак мочевого пузыря 15
     - 5.1.10. Консенсус EAU-ESMO по лечению поздних стадий и редких гистологических типов рака мочевого пузыря [5, 6]* 16
   - 5.2. Визуализация с целью стадирования инвазивного рака мочевого пузыря 16
     - 5.2.1. Определение местного распространения инвазивного рака мочевого пузыря 16

5.2.1.1. Стадирование инвазивного рака мочевого пузыря с помощью магнитно-резонансной томографии 16
5.2.1.2. Стадирование инвазивного рака мочевого пузыря с помощью компьютерной томографии 16
5.2.2. Диагностика поражения лимфатических узлов 17
5.2.3. Переходно-клеточный рак верхних мочевыводящих путей 17
5.2.3.1. КТ-урография 17
5.2.3.2. Магнитно-резонансная томография 17
5.2.4. Отдаленные метастазы (за исключением лимфатических узлов) 17
5.2.5. Перспективные направления 17
5.2.6. Резюме по данным литературы и рекомендации по стадированию инвазивного рака мочевого пузыря 18
5.3. Инвазивный рак мочевого пузыря и сопутствующие заболевания 18
5.3.1. Оценка сопутствующих заболеваний 18
5.3.2. Шкалы оценки сопутствующих заболеваний 19
6.2.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по шкалам сопутствующих заболеваний 20
6. ПРОГНОЗ 20
6.1. Введение 20
6.2. Прогностические маркеры 20
6.2.1. Клинические и патоморфологические параметры 20
6.2.2. Молекулярные маркеры 21
6.2.2.1. Молекулярные группы, разработанные в проекте атласа ракового генома (TCGA) 21
6.3. Предиктивные маркеры 22
6.3.1. Клинические и патоморфологические параметры 22
6.3.2. Молекулярные маркеры 22
6.4. Заключение 22
6.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по шкалам сопутствующих заболеваний 22
6.5.1. Консенсус EAU-ESMO по лечению поздних стадий и редких гистологических типов рака мочевого пузыря [5, 6]* 22
7. ЛЕЧЕНИЕ ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ 23
7.1. Рецидив после лечения неинвазивного рака мочевого пузыря 23
7.1.1. Неинвазивный рак мочевого пузыря высокого риска 23
7.1.2. Рекомендации по лечению рецидива неинвазивного рака мочевого пузыря 24
7.1.3. Консенсус EAU-ESMO по лечению поздних стадий и редких гистологических типов рака мочевого пузыря [5, 6]* 25
7.2. Неоадъювантная химиотерапия 25
7.2.1. Введение
7.2.2.1. Резюме по доступным данным 25
7.2.2. Роль химиотерапии на основе цисплатина 25
7.2.3. Роль методов визуализации и биомаркеров для отбора кандидатов 27
7.2.4. Роль неоадъювантной иммунотерапии 27
7.2.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по неоадъювантной химиотерапии 27
7.3. Пред- и послеоперационная лучевая терапия при инвазивном раке мочевого пузыря 28
7.3.1. Послеоперационная лучевая терапия 28
7.3.2. Предоперационная лучевая терапия 28
7.3.2.1. Ретроспективные исследования 28
7.3.2.2. Рандомизированные исследования 28
7.3.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по пред- и послеоперационной лучевой терапии 28
7.3.4. Консенсус EAU-ESMO по лечению поздних стадий и редких гистологических типов рака мочевого пузыря [5, 6]* 29
7.4. Радикальные операции и методы деривации мочи 29

7.4.1. Удаление мочевого пузыря с опухолью 29
7.4.1.1. Введение 29
7.4.1.2. Сроки и задержка в выполнении цистэктомии 29
7.4.2. Радикальная цистэктомия: показания 29
7.4.3. Радикальная цистэктомия: техника выполнения и объем операции 29
7.4.3.1. Радикальная цистэктомия у мужчин 30
7.4.3.1.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по технике сохранения сексуальной функции у мужчин 30
7.4.3.2. Радикальная цистэктомия у женщин 31
7.4.3.2.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по технике сохранения сексуальной функции у женщин 31
7.4.4. Лимфаденэктомия: роль и границы 32
7.4.5. Лапароскопическая и робот-ассистированная лапароскопическая цистэктомия 32
7.4.5.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лапароскопической/робот-ассистированной радикальной цистэктомии 34
7.4.6. Методы деривации мочи после радикальной цистэктомии 34
7.4.6.1. Отбор пациентов и подготовка к операции 35
7.4.6.2. Различные типы деривации мочи 36
7.4.6.2.1. Уретерокутанеостомия 36
7.4.6.2.2. Подвздошно-кишечный резервуар 37
7.4.6.2.3. Отведение мочи посредством формирования сухой уростомы 37
7.4.6.2.4. Мочеточнико-толстокишечная деривация 37
7.4.4.2.5. Создание ортотопического резервуара 37
7.4.5. Осложнения и смертность 38
7.4.6. Выживаемость 40
7.4.7. Влияние количества операций в отделении и опыта хирурга на результаты лечения 40
7.4.8. Резюме по данным литературы и рекомендации по радикальной цистэктомии и отведению мочи 41
7.4.9. Консенсус EAU-ESMO по лечению поздних стадий и редких гистологических типов рака мочевого пузыря [5, 6]* 41
7.5. Неоперабельные опухоли 42
7.5.1. Паллиативная цистэктомия при инвазивном раке мочевого пузыря 42
7.5.1.1. Резюме по данным литературы и рекомендации 43
7.5.2. Консенсус EAU-ESMO по лечению поздних стадий и редких гистологических типов рака мочевого пузыря [5, 6]* 43
7.5.2. Поддерживающая терапия 43
7.5.2.1. Обструкция верхних мочевыводящих путей 43
7.5.2.2. Кровотечение и боль 43
7.6. Стратегии сохранения мочевого пузыря при локализованной опухоли 43
7.6.1. Трансуретральная резекция опухоли мочевого пузыря 43
7.6.1.1. Рекомендации по трансуретральной резекции опухоли мочевого пузыря 44
7.6.1.2. Консенсус EAU-ESMO по лечению поздних стадий и редких гистологических типов рака мочевого пузыря [5, 6]* 44
7.6.2. Дистанционная лучевая терапия 44
7.6.2.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по дистанционной лучевой терапии 45
7.6.2.2. Консенсус EAU-ESMO по лечению поздних стадий и редких гистологических типов рака мочевого пузыря [5, 6]* 45
7.6.3. Химиотерапия 45
7.6.3.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по химиотерапии инвазивного рака мочевого пузыря 45
7.6.4. Мультимодальная стратегия сохранения мочевого пузыря 46
7.6.4.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по мультимодальному лечению инвазивного рака мочевого пузыря 48
7.6.4.2. Консенсус EAU-ESMO по лечению поздних стадий и редких гистологических типов рака мочевого пузыря [5, 6]* 48
7.7. Адъювантная терапия 48

7.7.1. Роль адъювантной химиотерапии препаратами платины 48
7.7.2. Роль адъювантной иммунотерапии 49
7.7.3. Рекомендации по адъювантной химиотерапии 50
7.7.4. Консенсус EAU-ESMO по лечению поздних стадий и редких гистологических типов рака мочевого пузыря [5, 6]* 50

7.8. Метастатическая болезнь 50
7.8.1. Введение 50
7.8.1.1. Прогностические факторы и выбор терапии 50
7.8.1.2. Сопутствующие заболевания у пациентов с метастатической болезнью 50
7.8.1.3. Пациенты, «не подходящие» для химиотерапии цисплатином 50
7.8.2. Первая линия химиотерапии при метастатической болезни 51
7.8.2.1. Стандартная химиотерапия первой линии у больных без противопоказаний 51
7.8.2.1.1. Химиотерапия с включением карбоплатина 51
7.8.2.2. Химиотерапия у больных с противопоказаниями к цисплатину 51
7.8.2.2.1. Комбинации химиотерапии без препаратов платины 52
7.8.2.2.1. Монохимиотерапия 52
7.8.2.3. Иммунотерапия первой линии 52
7.8.3. Вторая линия химиотерапии при метастатической болезни 52
7.8.3.1. Вторая линия химиотерапии 52
7.8.3.2. Иммунотерапия второй линии у пациентов, получавших препараты платины 53
7.8.3.3. Новые препараты для второй или последующих линий терапии 54
7.8.4. Хирургическое лечение после химиотерапии и олигометастатический рак 54
7.8.4.1. Консенсус EAU-ESMO по лечению поздних стадий и редких гистологических типов рака мочевого пузыря [5, 6]* 54
7.8.5. Лечение пациентов с метастазами в кости 55
7.8.6. Резюме по данным литературы и рекомендации по метастатической болезни 55
7.8.7. Консенсус EAU-ESMO по лечению поздних стадий и редких гистологических типов рака мочевого пузыря [5, 6]* 56

7.9. Качество жизни 57
7.9.1. Введение 57
7.9.2. Неоадъювантная химиотерапия 58
7.9.3. Радикальная цистэктомия и деривация мочи 58
7.9.4. Мультимодальная стратегия сохранения мочевого пузыря 58
7.9.5. Неоперабельный или метастатический рак мочевого пузыря 58
7.9.6. Резюме по данным литературы и рекомендации по качеству жизни, связанному со здоровьем 59

8. НАБЛЮДЕНИЕ 59

8.1. Введение 59

8.2. Локализация рецидива 60
8.2.1. Местный рецидив 60
8.2.2. Отдаленные метастазы 60
8.2.3. Рецидив рака в уретре и верхних мочевыводящих путях 60

8.3. Схема наблюдения 60

8.4. Оценка функциональных результатов и осложнений 61

8.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по специфической локализации рецидива 61
7.8.7. Консенсус EAU-ESMO по лечению поздних стадий и редких гистологических типов рака мочевого пузыря [5, 6]* 62

9. ЛИТЕРАТУРА 62

10. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ 62

11. ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ 63

1. Введение

1.1. Цели и задачи

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

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

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

1.2. Состав рабочей группы

Международная многопрофильная группа экспертов ЕАУ по составлению рекомендаций включает урологов, онколога, морфолога и рентгенолога.

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

1.3. Доступные публикации

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

Опубликован ряд научных статей (самая последняя датируется 2017 г. [4]), а также несколько переводов всех версий рекомендаций. Все документы доступны на сайте ЕАУ: http://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/.

1.4. История публикаций и резюме по изменениям

1.4.1. История публикаций

Первые рекомендации ЕАУ по РМП были опубликованы в 2000 г. В них освещался неинвазивный и инвазивный рак мочевого пузыря. Поскольку эти формы РМП требуют различных подходов к лечению, принято решение о составлении для каждого из них отдельных рекомендаций и в 2004 г. составлены первые рекомендации по ИРМП. Настоящее издание представляет собой ограниченное обновление рекомендаций 2019 г. 1.4.2. Резюме по изменениям

В клинических рекомендациях 2020 г. по ИРМП посредством структурированного литературного поиска в различных разделах пересмотрены литературные источники.

Основные изменения в рекомендациях 2020 г.:

Добавлен новый раздел 3.2.5 «Метаболические расстройства», представлены рекомендации.

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

Рекомендации	СР
Пиоглитазон не показан пациентам с диагностированным РМП или РМП в анамнезе	Сильная

- Полностью пересмотрен раздел 6 «Маркеры».
- Обновлен раздел 7.1 «Рецидив после лечения неинвазивного рака мочевого пузыря» в соответствии с рекомендациями 2020 г. по НИРМП; в частности тактика при неэффективности БЦЖ-терапии.

7.1.2. Рекомендации по лечению рецидива неинвазивного рака мочевого пузыря

Рекомендации	СР
При отсутствии ответа на БЦЖ-терапию и противопоказаниях к радикальной цистэктомии (вследствие сопутствующих заболеваний) рекомендуется стратегия сохранения мочевого пузыря (внутрипузырная химиотерапия, внутрипузырная химиотерапия с микроволновой гипертермией, внутрипузырная химиотерапия с использованием EDMA, внутрипузырная или системная иммунотерапия, предпочтительно в рамках клинических исследований)	Слабая

- Пересмотрен раздел 7.4.3.2 «Радикальная цистэктомия у женщин».
- В раздел 7.4.6.1 «Отбор пациентов и подготовка к операции» включена дополнительная информация по тромбопрофилактике, а также окончательные результаты систематического обзора, в котором оценивали влияние количества операций в клинике и опыта хирурга на результаты лечения. Представлены две новые рекомендации.

7.4.8. Резюме по данным литературы и рекомендации по радикальной цистэктомии и отведению мочи

Рекомендации	СР
Необходимо выполнять более десяти, а лучше более двадцати радикальных цистэктомий в отделении в год	Сильная
После радикальной цистэктомии показана фармакологическая профилактика венозной тромбоэмболии на протяжении четырех недель, например низкомолекулярными гепаринами, начиная с первого послеоперационного дня	Сильная

- Полностью реструктурирован раздел 7.8 «Метастатическая болезнь», также включена обновленная информация по новым ингибиторам программируемой смерти (PD-1) и их лиганду (PD-L1).

7.8.6. Резюме по данным литературы и рекомендации по метастатической болезни

Рекомендации	СР
Первая линия ХТ у больных с противопоказаниями к назначению цисплатина	
Ингибиторы иммунных контрольных точек пембролизумаб или атезолизумаб показаны при положительной экспрессии PD-L1	Сильная
Вторая линия ХТ	
Применение винфлунина показано только пациентам с метастатической болезнью в рамках второй линии терапии, если иммунотерапия, комбинированная ХТ, ингибиторы FGFR-3 недоступны или пациента нельзя включить в клиническое исследование	Слабая

- В раздел 7.9 «Качество жизни» включен новый подраздел 7.9.2 «Неоадъювантная химиотерапия».

  В нескольких разделах включены положения консенсуса ЕАУ-ESMO [5, 6]:
- морфологическое исследование – раздел 3.3.4;
- диагностика – раздел 5.1.10;
- маркеры – раздел 6.5.1;
- рецидив после лечения неинвазивного рака мочевого пузыря – раздел 7.1.3;
- пред- и послеоперационная лучевая терапия при инвазивном раке мочевого пузыря – раздел 7.3.4;
- радикальные операции и методы деривации мочи – раздел 7.4.11;
- неоперабельные опухоли – раздел 7.5.1.2;
- стратегии сохранения мочевого пузыря при локализованной опухоли – раздел 7.6.1.2;
- дистанционная лучевая терапия – раздел 7.6.2.2;
- мультимодальная стратегия сохранения мочевого пузыря – раздел 7.6.4.2;
- адъювантная химиотерапия – раздел 7.7.4;
- олигометастатический рак – раздел 7.8.4.1;
- метастатическая болезнь – раздел 7.8.7;
- наблюдение – раздел 8.6

2. Методы

2.1. Поиск данных

В клинических рекомендациях 2020 г. по ИРМП посредством структурированного литературного поиска найдены, сопоставлены и оценены новые и клинически значимые данные. Рабочая группа провела обширный поиск литературы, охватывающий все аспекты рекомендаций. Поиск был ограничен только исследованиями на английском языке и проводился в базе данных Medline, EMBASE и библиотеке Кокрейновских систематических обзоров за период со 1 июня 2018 г. по 10 мая 2019 г. Всего было найдено 1899 публикаций, которые оценивали по клинической значимости. В об-

новление настоящих рекомендаций включены 62 публикации. Подробная поисковая стратегия опубликована по адресу: http://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/?type = appendices-publications.

Для каждой рекомендации в онлайн-режиме заполняется форма для определения силы с учетом ряда основных элементов, на основании модифицированной методологии GRADE [7, 8]. Сила рекомендаций определяется с учетом следующих основных элементов:

1) общее качество данных в поддержку рекомендаций; ссылки, используемые в этом тексте, градируются по степени согласно системе, модифицированной из классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах [9];
2) выраженность эффекта (индивидуальный или комбинированный эффект);
3) убедительность результатов (точность, согласованность, неоднородность и другие статистические или связанные с исследованиями факторы);
4) баланс между желательными и нежелательными исходами;
5) влияние ценностей и предпочтений пациента на вмешательство;
6) точность этих ценностей и предпочтений пациента.

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

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

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

2.2. Рецензирование

Для публикации 2020 г. не проводилось дополнительного рецензирования.

2.2.1. Публичное рецензирование

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

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

Основные комментарии рецензентов:

- в целом общий тон текста является информационным и инструктивным, но по стилю изложения очевидно нацелен на врачей, что затрудняет интерпретацию некоторых частей неспециалистами. Использование многих аббревиатур является дополнительной проблемой, как и методологические элементы. В том случае, если ЕАУ рассматривает создание публичной версии рекомендаций, необходимо адаптировать язык и предоставить четкие инструкции;
- неспециалистам сложно было сказать, какие разделы можно исключить, поскольку, по их мнению, у них отсутствует опыт;
- в ряде разделов, например «Рецидивный рак» и «Биомаркеры», данные имеют самый низкий уровень доказательности. Вследствие этого текст написан не систематически, что еще сильнее затрудняет его интерпретацию;
- необходимость проведения скрининга представляет особый интерес;
- в частности, следует разработать разделы «Наблюдение», «Качество жизни» и «Аспекты пациентов, переживших РМП», а также предоставить дополнительную информацию о том, чего следует ожидать после лечения, поскольку она будет очень полезной для пациентов и их родственников. Кроме того, важное значение имеют элементы образа жизни (здоровый образ жизни, «как предотвратить рак»). В данном разделе особенно не хватает участия пациентов в написании текста. Прозрачность процесса участия пациентов в подготовке рекомендаций считается наиболее важным вопросом.

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

2.3. Будущие цели

В обновление рекомендаций 2021 г. будут включены следующие темы:

- разработка диагностического поиска при микро- и макрогематурии;
- участие в разработке стратегий с целью обеспечения включения пациентов в разработку и внедрение рекомендаций по ИРМП.

3. Эпидемиология, этиология и патогенез

3.1. Эпидемиология

РМП занимает 7-е место среди всех злокачественных новообразований у мужчин в мире и 11-е место у лиц обоих полов [10]. Встречаемость РМП с поправкой на возраст (на 100 000 человек в год) составляет 9,0 у мужчин и 2,2 у женщин [11]. В Европейском союзе соответствующие показатели составляют 19,1 и 4,0 [11]. Самые высокие показатели встречаемости в Европе описаны в Бельгии (31 у мужчин и 6,2 у женщин), а самые низкие – в Финляндии (18,1 и 4,3 соответственно) [10, 12].

Показатели смертности от РМП по всему миру (на 100 000 человек в год) в 2012 г. составили 3,2 у мужчин и 0,9 у женщин [10]. При этом показатели встречаемости и смертности варьируют в различных странах вследствие различий в факторах риска, особенностей выявления и диагностики и доступности лечения. Отчасти они связаны с различиями в методологии исследований и качеством сбора данных [11, 13].

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

В 75% случаев впервые выявленный РМП ограничен слизистой (стадия Та, карцинома *in situ*) или подслизистой оболочкой (стадия Т1). У больных молодого возраста (< 40 лет) этот показатель еще выше [15]. Высокие показатели распространенности НИРМП связаны с длительным наблюдением многих пациентов и низким риском канцероспецифической смертности по сравнению с опухолями Т2-Т4 [10, 11].

3.2. Этиология

3.2.1. Курение табака

Курение табака – наиболее доказанный фактор риска развития РМП – является его причиной в 50–65% случаев у мужчин и в 20–30% случаев у женщин [16]. В исследованиях, в которых исключались случайность, смещение и искажение, была установлена причинная связь между табакокурением, в том числе пассивным, и раком [17].

Заболеваемость РМП напрямую зависит от длительности курения и числа выкуриваемых сигарет в сутки [18]. Недавно был проведен метаанализ, включивший 216 неэкспериментальных исследований, в которых изучалась связь между табакокурением и развитием рака в 1961–2003 гг. и были представлены данные относительно курильщиков и тех, кто бросил курить. Обобщенные показатели в обеих категориях продемонстрировали, что риск развития РМП в значительной степени связан с табакокурением [19]. Кроме того, недавно показано, что повышенный риск у пациентов, продолжающих курить, по сравнению с теми, кто никогда не курил, может быть связан с изменением состава сигарет [16]. Непосредственное снижение риска развития РМП наблюдалось у тех, кто прекратил курить. Это снижение составило около 40% за первые 1–4 года после отказа от курения и 60% – через 25 лет [18]. Пропаганда отказа от курения приведет к снижению заболеваемости РМП как у мужчин, так и у женщин [16].

3.2.2. Профессиональная вредность (контакт с химическими веществами)

Профессиональная вредность является вторым важным фактором риска возникновения РМП. По данным ряда исследований, в 20–25% случаев РМП связан с профессиональной вредностью, а контакт с данными канцерогенами возможен в отраслях промышленности, в которых используют красители, резину, текстиль, краски, кожу и химикаты [20]. Риск РМП, связанного с воздействием ароматических аминов, статистически значимо выше после 10 лет воздействия и более. Средний период до диагностики РМП обычно превышает 30 лет [21, 22]. В популяционных исследованиях установлено, что частота РМП, связанного с профессиональной вредностью, у мужчин составляет 7,1%, при этом у женщин такой связи не установлено [11, 23].

3.2.3. Лучевая терапия

В литературе представлены данные об увеличении риска развития вторичных злокачественных опухолей мочевого пузыря в 2–4 раза после применения дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) при гинекологических злокачественных опухолях [24]. В недавнем популяционном когортном исследовании показано, что стандартизированное отношение риска (ОР) развития РМП у пациентов после выполнения радикальной простатэктомии (РПЭ), ДЛТ, брахитерапии (БТ) и использования комбинации ДЛТ и БТ составил 0,99, 1,42 и 1,39 соответственно по сравнению с таковым у населения США в целом [25].

В последнее время появилась гипотеза о том, что современные виды лучевой терапии (ЛТ), например модулированная по интенсивности (ЛТМИ), коррелируют с более низкой частотой развития вторичного РМП и рака прямой кишки [26]. Однако, принимая во внимание отсутствие результатов длительного наблюдения, а также с учетом длительного латентного периода развития РМП наибольшему риску подвергаются пациенты, получавшие ДЛТ в молодом возрасте, и за ними необходимо проводить тщательное наблюдение [26].

3.2.4. Пищевые факторы

Некоторые пищевые факторы предположительно связаны с развитием РМП, однако связь эта остается недоказанной. Европейское проспективное исследование рака и питания (EPIC) – это продолжающееся многоцентровое когортное исследование, в котором оценивают связь между РМП и потреблением жидкости, красного мяса, овощей и фруктов. В нем не выявлено связи между РМП и приемом жидкости, красного мяса, овощей и фруктов, и совсем недавно были получены данные об обратной связи между потреблением флавоноидов и лигнанов и риском ИРМП, в особенности агрессивных форм [27].

3.2.5. Метаболические расстройства

В крупном проспективном исследовании, включавшем шесть когорт из Норвегии, Швеции и Австрии (проект «Метаболический синдром и рак», Me-Can 2.0), показано, что метаболические нарушения, особенно повышение артериального давления и уровня триглицеридов, связаны с увеличением риска РМП у мужчин, а высокий индекс массы тела связан со снижением риска РМП. Связь между индексом массы тела, артериальным давлением и риском РМП статистически значимо отличается у мужчин и женщин [28].

В различных метаанализах получены противоречивые результаты по связи сахарного диабета и РМП. При анализе специфических подгрупп показано, что сахарный диабет связан с риском смерти от РМП, особенно у мужчин [29]. Тиазолидиндионы (пиоглитазон и росиглитазон) представляют собой пероральные гипогликемические препараты, которые применяются для лечения сахарного диабета 2 типа. По-прежнему обсуждается их связь с РМП. Результаты метаанализа обсервационных исследований свидетельствуют о том, что применение пиоглитазона статистически значимо повышает риск РМП, причем есть связь с более высокой дозой и длительностью терапии [30]. Федеральная служба США по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) рекомендует не назначать пиоглитазон пациентам с активным РМП. В ряде стран Европы этот препарат убрали с рынка или включили в инструкцию предупреждение. Тем не менее необходимо взвешивать пользу от контроля над гликемией и неизвестный риск рецидива рака на фоне приема пиоглитазона у пациентов с РМП в анамнезе.

3.2.6. Шистосомоз мочевого пузыря и хроническая инфекция мочевыводящих путей

Шистосомоз – вторая по распространенности паразитарная инфекция после малярии, ею заражены около 600 млн человек в странах Африки, Азии, Южной Америки и Карибского бассейна [31]. Доказано наличие связи между шистосомозом и уротелиальным РМП, который может трансформироваться в плоскоклеточный. Более качественный контроль над шистосомозом позволяет снизить встречаемость плоскоклеточного РМП в эндемических зонах, например в Египте [32, 33].

Аналогично, инвазивный плоскоклеточный РМП связан с наличием хронической инфекции мочевыводящих путей, помимо шистосомоза. В ряде исследований типа «случай – контроль» выявлена прямая корреляция между РМП и инфекцией мочевыводящих путей, с двукратным повышением риска РМП у пациентов с рецидивом инфекции [34]. Однако в метаанализе при объединении данных из последних исследований высокого качества не выявлено статистически значимой связи. Авторы подчеркивают необходимость получения более убедительных данных, чтобы можно было прийти к окончательным выводам [35].

Мочевые камни и хроническое воспаление переходно-клеточного эпителия являются возможными факторами риска РМП. В метаанализе исследований типа «случай – контроль» и когортных исследований показана положительная связь мочекаменной болезни в анамнезе и РМП [36].

3.2.7. Пол

Хотя РМП чаще развивается у мужчин, чем у женщин, у последних чаще выявляются распространенные формы и хуже показатели выживаемости после радикальной цистэктомии. В метаанализе, включавшем около 28 000 пациентов, показано, что у женщин ниже выживаемость после радикальной цистэктомии (ОР 1,20, 95% ДИ 1,09–1,32) [37]. Данные результаты были представлены в описательном анализе, включавшем 27 773 пациентов в Австрии. Авторы обнаружили, что при стадии pT1 канцероспецифическая выживаемость была сопоставима у лиц обоих полов, но при более высокой стадии у женщин были ниже показатели, вне зависимости от возраста (< 70 и > 70 лет) [38]. Эти результаты ставится под сомнение, если лицам обоих полов проводилось одинаковое лечение. В популяционном исследовании из онкологического реестра Онтарио проанализировали всех пролеченных пациентов с РМП с 1994 по 2008 г. После радикального лечения у мужчин и женщин не было различий в общей выживаемости, смертности и других показателях [39]. В норвежской популяции также проанализированы гендерные различия в выживаемости. В течение первых двух лет после диагностики показатели были ниже у женщин. Это различие отчасти связано с исходно более высокой стадией T [40].

В популяционном исследовании базы данных MarketScan показано, что у женщин постановка диагноза, вероятно, занимает больше времени, так как проводится дифференциальная диагностика с более распространенными заболеваниям, чем РМП [41]. Помимо табакокурения и профессиональной вредности половые различия в заболеваемости РМП могут быть также связаны и с другими факторами. В крупном проспективном когортном исследовании климактерическое состояние коррелировало с высоким риском развития РМП даже после корректировки на статус курения. Эти данные дают основания полагать, что различные уровни эстрогенов и андрогенов у мужчин и женщин могут частично определять половые различия в заболеваемости РМП [42– 44].

3.2.8. Генетические факторы

Накапливаются данные о факторах генетической предрасположенности и влияния семейного анамнеза на распространенность РМП. По данным популяционного исследования, посвященного риску рака у родственников и супругов пациентов с РМП, у родственников в первом и втором поколении повышен риск РМП, что свидетельствует о независимом от курения влиянии генетических факторов или факторов окружающей среды [45]. Возможным фактором, ставящим под сомнение эту зависимость, считается одинаковое воздействие факторов окружающей среды [46]. Описана генетическая чувствительность с независимыми локусами, которые связаны с риском развития РМП [47].

Исследования геномной ассоциации (GWAS) по РМП позволили выявить несколько аллелей, связанных с РМП [48, 49].

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

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

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

3.3. Морфологическое исследование

3.3.1. Обращение с препаратом после трансуретральной резекции и радикальной цистэктомии

При трансуретральной резекции (ТУР) необходимо по возможности проводить исследование замороженных срезов опухоли и внешне неизмененной стенки мочевого пузыря. Материал, полученный при выполнении ТУР поверхностных и глубоких зон опухоли, необходимо отправлять морфологу в отдельных контейнерах, если результаты повлияют на тактику лечения. В случае выполнения множественной биопсии из различных участков слизистой каждый образец следует направлять отдельно [50].

При радикальной цистэктомии фиксацию препарата мочевого пузыря следует выполнять как можно скорее. Морфолог должен вскрывать препарат от уретры к верхушке мочевого пузыря и фиксировать материал в формалине. В некоторых случаях эту процедуру выполняет уролог. В случае если препарат получен после цистэктомии у женщины, следует измерить длину уретрального сегмента в удаленном единым блоком препарате (желательно, чтобы измерение проводил хирург-уролог) [51].

При обращении с препаратом следует руководствоваться общими правилами, опубликованными совместной группой морфологов и урологов [52, 53]. Необходимо быть очень внимательным, поскольку иногда трудно подтвердить наличие неопластических очагов при внешнем осмотре препаратов, полученных при цистэктомии, выполненной после ТУР или химиотерапии (ХТ). В связи с этим следует включать в исследование втянутые или изъязвленные участки.

Обязательным считается изучение уретры, мочеточников, предстательной железы и радиального края резекции [54]. При выполнении цистэктомии с сохранением мочеиспускательного канала следует описать уровень его резекции, состояние предстательной железы (особенно ее верхушки), включение в препарат внутренней шейки мочевого пузыря и объем прилежащего мочеиспускательного канала (у женщин).

Все лимфоузлы (ЛУ) должны быть размещены общей массой в подписанных контейнерах. В сомнительных случаях или при жировом перерождении ЛУ необходимо включать весь препарат. Необходимо определять количество и размер ЛУ в блоках. Кроме того, следует описывать прорастание капсулы и процент пораженных ЛУ, а также сосудистые эмболы [55, 56]. При метастатическом прорастании в околопузырную клетчатку без достоверных участков ЛУ (капсула и подкапсульный синус) необходимо классифицировать процесс как N+.

Морфолог должен окрашивать положительный край в жировой клетчатке таза (края мягких тканей) [57]. В отдельных случаях исследование замороженных срезов помогает определить тактику лечения [58].

3.3.2. Морфология рака мочевого пузыря с инвазией в мышечный слой

Во всех случаях ИРМП определяется переходно-клеточный рак высокой степени злокачественности. В связи с этим дальнейшая дифференциация ИРМП не несет никакой прогностической информации [59]. Тем не менее некоторые морфологические подтипы могут определять прогноз заболевания и влиять на выбор тактики лечения [60-62].

В 2016 г. опубликовано обновление классификации ВОЗ [63], но в настоящих рекомендациях представлены данные классификации 2004 г. [64].

В настоящее время описывают следующие подтипы РМП [60, 65]:

1) переходно-клеточный рак (> 90% всех РМП);
2) переходно-клеточный рак с плоскоклеточной и/или железистой дифференцировкой или трофобластной дифференцировкой;
3) микропапиллярный и микрокистозный рак;
4) гнездный вариант (включая крупно-гнездный вариант);
5) лимфоэпителиома;
6) плазмацитоидный, перстневидно-клеточный, диффузный;
7) некоторые переходно-клеточные раки с мелкоклеточной дифференцировкой;
8) саркоматоидный переходно-клеточный рак;
9) низкодифференцированный рак.

В данной классификации не представлены другие варианты, встречающиеся крайне редко.

3.3.3. Рекомендации по исследованию препарата

Рекомендации	СР
Описать глубину инвазии (категории pT2a и pT2b, pT3a, pT3b или pT4)	Сильная
Описать состояние края с особым вниманием к радиальным краям, предстательной железе, мочеточникам, уретре и брюшинному жиру, матке и верхушке влагалища	
Описать общее количество ЛУ, ЛУ с метастазами и выходом за пределы капсулы	
Описать лимфатическую или сосудистую инвазию	
Описать наличие карциномы *in situ*	

*3.3.4. Консенсус EAU-ESMO по лечению поздних стадий и редких гистологических типов рака мочевого пузыря [5, 6]**

Положения консенсуса
При переходно-клеточном раке с мелкоклеточным нейроэндокринным вариантом показана неоадъювантная ХТ с последующим консолидирующим местным лечением
При инвазивном плоскоклеточном раке мочевого пузыря без других гистологических вариантов показана первичная радикальная цистэктомия с лимфодиссекцией
При инвазивной аденокарциноме мочевого пузыря без других гистологических вариантов показана первичная радикальная цистэктомия с лимфодиссекцией
При инвазивном нейроэндокринном варианте переходно-клеточного РМП не показано превентивное облучение головного мозга во избежание рецидива
При определении тактики лечения необходимо дифференцировать аденокарциному урахуса и другие подтипы аденокарциномы

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

4. Стадирование и классификация

4.1. Морфологическое стадирование

Для стадирования рекомендуется использовать классификацию TNM (2017, 8-е издание) [66]. Инвазия кровеносных и лимфатических сосудов и поражение ЛУ имеют независимую прогностическую значимость [67, 68].

4.2. TNM-классификация

Для того чтобы дифференцировать степень распространения опухоли, наиболее часто используют TNM-классификацию [66] (табл. 4.1).

Таблица 4.1. TNM-классификация РМП [66]

T – первичная опухоль
Tx – первичная опухоль не может быть оценена T0 – нет признаков первичной опухоли Ta – неинвазивная папиллярная карцинома Tis – карцинома *in situ* (плоская опухоль) T1 – опухоль прорастает субэпителиальную соединительную ткань T2 – опухоль прорастает мышечный слой: • T2a – поверхностный (внутреннюю половину) • T2b – глубокий (наружную половину) T3 – опухоль прорастает паравезикальную клетчатку: • T3a – микроскопически • T3b – макроскопически (экстравезикальная опухолевая ткань) T4 – опухоль распространяется на одну из следующих структур: • T4a – предстательную железу, матку или влагалище • T4b – стенку таза или брюшную стенку
N – лимфатические узлы
Nx – регионарные ЛУ не могут быть оценены N0 – метастазы в регионарных ЛУ отсутствуют N1 – метастазы в единичном (подвздошном, запирательном, наружном подвздошном или пресакральном) ЛУ в малом тазе N2 – метастазы в нескольких (подвздошных, запирательных, наружных подвздошных или пресакральных) ЛУ в малом тазе N3 – метастазы в единичном общем подвздошном ЛУ или более
M – отдаленные метастазы
M0 – нет отдаленных метастазов M1a – метастазы в нерегионарных ЛУ M1b – отдаленные метастазы в других локализациях

5. Диагностика и стадирование

5.1. Первичная диагностика

5.1.1. Симптомы

Наиболее часто встречающимся симптомом является безболевая гематурия. Кроме того, некоторые пациенты предъявляют жалобы на ургентность, дизурию, учащенное мочеиспускание. Боли в области таза, а также все симптомы, связанные с обструкцией мочевыводящих путей, встречаются при более распространенных опухолях.

5.1.2. Физикальное обследование

В физикальное обследование следует включать ректальное и вагинальное бимануальное исследования. Пальпируемые опухолевые массы в малом тазе обычно обнаруживают у больных с местнораспространенными опухолями. Кроме того, бимануальную пальпацию под анестезией следует выполнять до и после ТУР, для того чтобы определить, присутствует ли пальпируемое образование и фиксирована ли опухоль к стенке малого таза [69, 70]. Однако, учитывая несоответствие данных бимануальной пальпации и стадии pT после радикальной цистэктомии (в 11% случаев завышение стадии, в 31% – недооценка), при интерпретации результатов следует проявлять осторожность [71].

5.1.3. Методы визуализации

Пациентам, у которых выявили опухоль мочевого пузыря любым диагностическим методом, необходимо выполнять цистоскопию с биопсией и/или резекцией для патоморфологической диагностики и стадирования.

5.1.4. Цитологическое исследование мочи и маркеры в моче

Исследование образцов мочи или промывных вод из мочевого пузыря на наличие слущенных опухолевых клеток имеет высокую чувствительность при опухолях высокой степени злокачественности (УД: 3), и это хороший метод при наличии низкодифференцированной злокачественной опухоли или карциномы *in situ*.

Положительный результат цитологического исследования мочи может свидетельствовать о наличии переходно-клеточных опухолей в любом месте мочевыводящих путей. Качественной оценке могут препятствовать недостаточное число клеток, инфекция мочевыводящих путей, конкременты или внутрипузырные инстилляции. Однако в опытных руках чувствительность метода может превысить 90% [72, 73] (УД: 2b). Отрицательный результат цитологического исследования не исключает наличие опухоли. К настоящему времени отсутствуют специфические маркеры в моче для диагностики ИРМП [74].

В 2016 г. Парижская рабочая группа опубликовала стандартизированную систему описания результатов цитологического исследования мочи [75]:

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

5.1.5. Цистоскопия

Диагностика РМП в первую очередь зависит от цистоскопического осмотра мочевого пузыря и гистологического исследования резецированной ткани. В основном цистоскопия первоначально выполняется в клинике с использованием гибкого эндоскопа. В случае если опухоль мочевого пузыря была четко видна при ранее выполненных методах визуализации, таких как компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) или ультразвуковое исследование (УЗИ), можно не проводить диагностическую цистоскопию больным, которым назначено выполнение ТУР с целью морфологической верификации. В настоящее время не получено достаточно данных о роли фотодинамической диагностики в первичной диагностике ИРМП.

Необходимо сделать подробное описание результатов исследования. При этом следует указать место расположения, размер, число и внешний вид (папиллярная или солидная) опухолей, а также отметить наличие изменений слизистой оболочки [76]. Рекомендуется использовать схемы мочевого пузыря.

Фотодинамическую диагностику можно использовать, особенно при наличии РМП высокой степени злокачественности стадии T1, для выявления сопутствующей карциномы *in situ*. Дополнительное наличие карциномы *in situ* может повлиять на план лечения (см. раздел 7.1). Фотодинамическая диагностика обладает высокой чувствительностью в выявлении карциномы *in situ*, а в опытных руках частота ложноположительных результатов может быть сопоставимой с показателями для стандартной цистоскопии [68, 77].

5.1.6. Трансуретральная резекция инвазивного рака мочевого пузыря

Цель выполнения ТУР – постановка правильного диагноза и стадирование морфологом, что подразумевает включение участка мышцы мочевого пузыря при осуществлении резекционной биопсии.

При подозрении на ИРМП необходимо удалять образование фрагментами, которые включают экзофитную часть опухоли, подлежащую стенку мочевого пузыря с детрузором и границы удаляемой зоны. По крайней мере, дно резекции необходимо направлять в отдельном контейнере, чтобы морфолог мог поставить правильный диагноз. В случаях, когда рассматривается лучевая терапия и необходимо исключить карциному *in situ*, следует использовать фотодинамическую диагностику [78].

У мужчин с опухолями мочевого пузыря описано вовлечение простатической части мочеиспускательного канала или протоков. Несмотря на то что точный риск пока не известен, считается, что он выше, если опухоль локализуется в зоне треугольника или шейки мочевого пузыря, при наличии карциномы *in situ* и при множественных опухолях [79–81] (УД: 3). Определить поражение простатического отдела мочеиспускательного канала можно и во время выполнения первичной ТУР опухоли, и при исследовании замороженных срезов во время цистпростатэктомии. Второй метод имеет более высокую отрицательную прогностическую ценность и более точен [82–84].

5.1.7. Повторная резекция

При неинвазивном РМП высокой степени злокачественности остаточная опухоль определяется у 33–53% больных [8–91]. Для того чтобы снизить риск недооценки стадии опухоли [86, 87] и определить дальнейшую тактику лечения, часто требуется повторная ТУР.

При выявлении опухоли уретры перед цистэктомией или наличии рака при исследовании замороженных срезов уретры необходимо выполнять уретрэктомию, которая исключает создание ортотопического мочевого пузыря.

Если при первичной ТУР не была взята биопсия из параколликулярной зоны (мужчины) или шейки мочевого пузыря (женщины), во время повторной резекции необходимо отправить материал в отдельном контейнере для исследования замороженных срезов.

5.1.8. Сопутствующий рак предстательной железы

Необходимо всегда исключать наличие РПЖ, который выявляется у 21–50% больных, которым проводится цистэктомия по поводу РМП [92–95]. Инцидентально выявленный клинически значимый РПЖ не влияет на выживаемость [94, 95]. Морфологическое описание препарата должно проводиться в соответствии с положениями, представленными в рекомендациях EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG по РПЖ [96].

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

(Для общей информации по обследованию опухолей мочевого пузыря смотрите Рекомендации ЕАУ по неинвазивному раку мочевого пузыря [2]).

Резюме по данным литературы	**УД**
Для диагностики РМП требуется выполнение цистоскопии	1
Цитологическое исследование мочи имеет высокую чувствительность при опухолях высокой степени злокачественности, включая карциному *in situ*	2b

Рекомендации	СР
При цистоскопии необходимо описывать все макроскопические характеристики опухоли (локализация, размер, число и вид) и изменения слизистой оболочки. Рекомендуется применение схемы мочевого пузыря	Сильная
Биопсия простатического отдела уретры выполняется при обнаружении опухоли шейки мочевого пузыря, при подозрении на наличие или выявлении карциномы *in situ* мочевого пузыря, положительного результата цитологического исследования при отсутствии опухоли в мочевом пузыре или при наличии видимой патологии простатического отдела уретры	Сильная

Если биопсия не проводится при первичной операции, ее необходимо выполнить при повторной резекции	Сильная
Необходимо тщательное изучение с морфологической оценкой состояния краев резекции в области шейки мочевого пузыря и уретры до или во время цистоскопии у женщин, которым планируется создание ортотопического мочевого пузыря	Сильная
В гистологическом заключении следует указать степень дифференцировки, глубину инвазии опухоли и наличие/отсутствие в препарате собственной пластинки слизистой оболочки и мышечной ткани	Сильная

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

*5.1.10. Консенсус EAU-ESMO по лечению поздних стадий и редких гистологических типов рака мочевого пузыря [5, 6]**

Положение консенсуса
При определении тактики лечения необходимо дифференцировать аденокарциному урахуса и другие подтипы аденокарциномы

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

5.2. Визуализация с целью стадирования инвазивного рака мочевого пузыря

Выбор лечения и прогноз ИРМП определяются стадией заболевания и степенью дифференцировки опухоли [97, 98]. В клинической практике для визуализации используют КТ и МРТ. Цель визуализации при стадировании ИРМП – определить прогноз и получить информацию, необходимую для выбора тактики. Стадирование опухоли должно быть точным для выбора правильного лечения. Основные цели визуализации при стадировании ИРМП включают следующее:

- оценка местной распространенности опухоли;
- определение вовлечения в опухолевый процесс ЛУ;
- определение распространения опухоли на верхние мочевыводящие пути и наличие отдаленных метастазов (печень, легкие, кости, брюшная полость, плевра и надпочечники и др.).

5.2.1. Определение местного распространения инвазивного рака мочевого пузыря

Для оценки местного распространения опухоли можно проводить как КТ, так и МРТ, но эти методы не позволяют выявить микроскопическую инвазию в околопузырную клетчатку (T2 и T3a) [99]. В связи с этим целью проведения КТ и МРТ служит определение стадии T3b и выше.

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

МРТ имеет преимущество при контрастировании мягких тканей по сравнению с КТ, но обладает более низкой пространственной разрешающей способностью. В исследованиях, выполненных до внедрения мультиспиральной КТ, показана более высокая точность МРТ при оценке местного распространения опухоли. Точность МРТ в стадировании первичной опухоли варьирует от 73 до 96% (в среднем 85%). По данным метаанализа 17 исследований, чувствительность и специфичность МРТ 3Т в комбинации с диффузно-взвешенным изображением в дифференцировании стадии < T1 от стадии > T2 перед операцией составляют 91 и 96% соответственно [100]. Данные показатели на 10–33% (в среднем на 19%) выше, чем таковые при КТ [101]. Динамическая МРТ с контрастным усилением позволяет дифференцировать опухоль от окружающих тканей, в особенности при планировании цистэктомии с сохранением тазовых органов. МРТ позволяет оценить постбиопсийные изменения, поскольку контрастирование опухоли наступает раньше, чем контрастирование нормальной стенки мочевого пузыря, в связи с развитием в опухоли патологических сосудов [101–103].

В 2006 г. была установлена связь между контрастными веществами (КВ) на основе гадолиния (Gd) и нефрогенным системным фиброзом (НСФ), который может перейти в тяжелую или фатальную форму. Доказано, что больные с почечной недостаточностью находятся в группе риска развития НСФ, поэтому у таких пациентов не следует применять неионные мономерные КВ Gd (гадодиамид, гадопентетата димеглумин и гадоверсетамид). В таких случаях следует использовать стабильные макроциклические КВ (гадобутрол, гадотерата меглумин и гадотеридол). В качестве альтернативы необходимо выполнять КТ с контрастным усилением, используя йодсодержащие КВ [104] (УД: 4).

5.2.1.2. Стадирование инвазивного рака мочевого пузыря с помощью компьютерной томографии

К преимуществам КТ относят высокое пространственное разрешение, получение снимков за более короткий промежуток времени, более широкое покрытие за одну задержку дыхания и более низ-

кую чувствительность к анатомическим особенностям пациента. КТ нельзя использовать для дифференцировки опухолей стадий Та–Т3а, но она полезна для выявления инвазии в околопузырную клетчатку (стадия Т3b) и прилегающие органы. Точность определения экстравезикального распространения первичной опухоли с помощью КТ варьирует от 55 до 92% [105] и увеличивается по мере распространения заболевания [106].

5.2.2. Диагностика поражения лимфатических узлов

Оценка поражения регионарных ЛУ основана только на определении их размера и ограничена неспособностью как КТ, так и МРТ определять метастазы в незначительно увеличенных или нормальных по размеру ЛУ. Чувствительность обоих методов в определении метастатического поражения ЛУ низкая и варьирует от 48 до 87%. Специфичность также низка, поскольку увеличение ЛУ может быть связано не только с онкологической патологией. Таким образом, результаты КТ и МРТ в выявлении метастатического поражения ЛУ при всем многообразии первичных опухолей малого таза сопоставимы [101, 107–111]. По данным КТ или МРТ, увеличенными считаются ЛУ малого таза размером > 8 мм и ЛУ брюшной полости диаметром > 10 мм по короткой оси [112, 113].

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) в комбинации с КТ активно внедряется в клиническую практику, и в настоящее время проводится изучение ее роли [114].

5.2.3. Переходно-клеточный рак верхних мочевыводящих путей

5.2.3.1. КТ-урография

КТ-урография с контрастным усилением – это метод визуализации с наиболее высокой диагностической точностью в оценке переходно-клеточного рака верхних мочевыводящих путей [115]. Чувствительность КТ-урографии составляет от 0,67 до 1,0, а специфичность – 0,93–0,99, в зависимости от используемого метода [116].

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

Вторичные признаки гидронефроза связаны с распространенным процессом и неблагоприятными онкологическими результатами [117, 118]. Увеличение ЛУ имеет высокую прогностическую значимость в отношении метастазов при опухолях верхних мочевыводящих путей [119].

5.2.3.2. Магнитно-резонансная томография

МР-урография показана, если пациентам нельзя выполнить КТ, обычно из-за противопоказаний к ионизирующему излучению или йодсодержащим КВ [120]. Чувствительность МР-урографии после введения контраста для опухолей размером < 2 см составляет 0,75 [120]. Следует ограничить введение контраста на основе гадолиния пациентам с тяжелым нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин) вследствие риска нефрогенного системного фиброза. Для диагностики и стадирования опухолей верхних мочевыводящих путей КТ является более предпочтительным методом, чем МРТ.

5.2.4. Отдаленные метастазы (за исключением лимфатических узлов)

До назначения любого вида радикального лечения необходимо оценить наличие отдаленных метастазов. КТ и МРТ – предпочтительные диагностические методы, применяемые для выявления метастазов в легкие [121] и печень [122] соответственно. При ИРМП редко встречаются метастазы в кости и головной мозг. В связи с этим, как правило, не рекомендуется выполнять остеосцинтиграфию и исследование головного мозга. Исключение составляют пациенты, имеющие специфические симптомы поражения [123, 124]. МРТ – более чувствительный метод выявления метастазов в кости, чем остеосцинтиграфия [125, 126] (УД: 2b).

5.2.5. Перспективные направления

В литературе накапливаются данные о возможном клиническом исследовании ПЭТ/КТ с фтордезоксиглюкозой для стадирования метастатического РМП [127, 128], но к настоящему времени не достигнуто консенсуса. Ожидаются результаты исследования, на основании которых можно будет дать рекомендации. Недавно было опубликовано первое исследование, в котором показано преимущество диффузно-взвешенного МРТ над МРТ в режиме Т2-усиления и МРТ с динамическим контрастированием для оценки ответа на индукционную ХТ при ИРМП [129]. Более высокая специфичность диффузно-взвешенной МРТ свидетельствует о том, что метод позволяет точно про-

гнозировать полный патоморфологический ответ, помогая лучше отбирать больных в протоколы по сохранению мочевого пузыря. Ожидаются результаты проспективных исследований.

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

Резюме по данным литературы	**УД**
Методы визуализации для стадирования ИРМП дают информацию о прогнозе и помогают выбрать наиболее эффективную тактику лечения	2b
В настоящее время недостаточно данных по использованию диффузно-взвешенной МРТ и ПЭТ/КТ с фтордезоксиглюкозой при ИРМП, чтобы можно было дать четкие рекомендации	
Для диагностики переходно-клеточного рака верхних мочевыводящих путей проводятся КТ-урография и уретероскопия	2

Рекомендации	СР
Для больных с подтвержденным диагнозом ИРМП для оптимального стадирования показана КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза	Сильная
Для обследования верхних мочевыводящих путей и стадирования показана КТ-урография	Сильная
Уретероскопия с биопсией показана для обследования верхних мочевыводящих путей только в том случае, если дополнительная информация повлияет на тактику лечения	Сильная
МР-урография используется при наличии противопоказаний к КТ-урографии из-за введения контраста или дозы облучения	Сильная
Для пациентов, которым планируется радикальное лечение, с целью наилучшего стадирования местного распространения опухоли или выявления отдаленных метастазов рекомендуется выполнение КТ или МРТ	Сильная
КТ является более предпочтительным методом для диагностики метастазов в легкие. КТ и МРТ эквивалентны в выявлении местного распространения и отдаленных метастазов в органы брюшной полости	Сильная

5.3. Инвазивный рак мочевого пузыря и сопутствующие заболевания

Осложнения радикальной цистэктомии могут быть напрямую связаны с предсуществующими сопутствующими заболеваниями, а также хирургическим вмешательством, кишечным анастомозом и типом деривации мочи. В литературе опубликовано большое количество данных по использованию возраста в качестве прогностического фактора для радикальной цистэктомии [130–132]. Сохраняются противоречия относительно возраста, радикальной цистэктомии и типа деривации мочи. Радикальная цистэктомия связана с наибольшим снижением риска смерти, связанной с РМП, и смерти по другим причинам у больных старше 80 лет [133].

В самом крупном ретроспективном исследовании по радикальной цистэктомии у пациентов старше 70 и 80 лет, в котором анализировали базу данных Национальной программы улучшения качества хирургического лечения (n = 1710), не показано статистически значимых различий по раневым, сердечно-сосудистым или легочным осложнениям. Однако риск смерти у пациентов старше 80 лет выше, чем у больных старше 70 лет (4,3 и 2,3%) [134]. Несмотря на возможность успешного формирования ортотопического резервуара, в большинстве случаев пациентам после 80 лет создают подвздошно-кишечный кондуит. Важно оценивать функциональные возможности и качество жизни у пожилых пациентов с использованием стандартизированной гериатрической оценки (СГО), а также проводить стандартное обследование [135].

По данным крупного многоцентрового исследования, саркопения является независимым прогностическим фактором общей и канцероспецифической выживаемости после радикальной цистэктомии [136]. Другие факторы риска осложнений включают операции на органах брюшной полости, прорастание за пределы мочевого пузыря и лучевую терапию в анамнезе [137]. Женский пол, повышенный индекс массы тела и низкий уровень альбумина до операции связаны с более высокой частотой образования грыжи [138]. Кроме того, низкий уровень альбумина связан с нарушением заживления раны, желудочно-кишечными осложнениями и снижением выживаемости без рецидива и общей выживаемости после радикальной цистэктомии [139, 140]. По этой причине его можно использовать в качестве прогностического биомаркера у пациентов, которым планируется радикальная цистэктомия.

5.3.1. Оценка сопутствующих заболеваний

Rochon и соавт. показали, что оценка сопутствующих заболеваний – это более сильный показатель ожидаемой продолжительности жизни при ИРМП, чем возраст пациента [141]. Обследование по-

могает определить заболевания, которые могут препятствовать или повлиять на тип лечения, развитие и прогноз ИРМП [142].

Важность оценки общего состояния здоровья перед назначением и проведением операции подчеркивалась Zietman и соавт., которые выявили корреляцию между сопутствующими заболеваниями, неблагоприятными морфологическими характеристиками и показателями выживаемости после радикальной цистэктомии [143]. В популяционном анализе с конкурирующими рисками, включавшем 11 260 пациентов из реестра SEER («Наблюдение, эпидемиология и результаты»), были показаны схожие результаты по влиянию сопутствующих заболеваний на канцероспецифическую смертность и смертность по другим причинам. Возраст был наиболее сильным фактором риска смертности по другим причинам, но не коррелировал с онкологической смертностью, а при этом стадия местного распространения опухоли была наиболее сильным прогностическим фактором снижения канцероспецифической выживаемости [144]. Стратификация пожилых пациентов в зависимости от их профиля «риск/польза» с помощью многопрофильного подхода позволяет отобрать больных, которым радикальная операция принесет наибольшую пользу, и оптимизировать результаты лечения [145]. К сожалению, в большинстве исследований по радикальной цистэктомии в обследовании пациентов не использовали шкалы сопутствующих заболеваний.

5.3.2. Шкалы оценки сопутствующих заболеваний

Разработаны различные шкалы сопутствующих заболеваний [146]; валидировано шесть из них [147–152] (УД: 3). Показатель индекса Чарльсона может варьировать от 0 до 30 баллов в соответствии с важностью сопутствующих заболеваний, разделенных на четыре уровня, и рассчитывается врачом по истории болезни. Шкала широко изучалась у пациентов с РМП, и ее показатель оказался независимым прогностическим фактором периоперативной смертности [153, 154], общей смертности [155] и канцероспецифической смертности [133, 156–158]. Только скорректированная по возрасту версия индекса Чарльсона (табл. 6.1) коррелирует и с канцероспецифической смертностью, и со смертностью по другим причинам [159]. В онкологии для оценки ожидаемой продолжительности жизни чаще всего используют индекс Чарльсона, скорректированный по возрасту (табл. 5.1), который легко рассчитать [160].

Таблица 5.1. Расчет индекса сопутствующих заболеваний Чарльсона

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

Интерпретация

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

Оценка здоровья онкологических больных должна сопровождаться определением уровня их активности. Extermann и соавт. показали отсутствие корреляции между осложнениями и уровнем активности [161]. Шкала общего состояния Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) и индекс Карновского валидированы для измерения активности пациента [162] (УД: 3). Общее состояние коррелирует с общей выживаемостью после радикальной цистэктомии [157] и паллиативной ХТ [163–165].

В соответствии с согласительной конференцией Национального института здоровья, цель СГО – обнаружить, описать и объяснить различные проблемы пожилых людей, оценить ресурсы и силу, необходимость в индивидуальном уходе и разработать скоординированный план оказания помощи. В связи с этим СГО считается медико-психосоциальным индексом. СГО можно проводить по нескольким протоколам, которые отличаются по объему диагностического поиска. Наиболее полный протокол – это шкала специализированного гериатрического осмотра (СГС) [166]. Она подходит для оказания помощи онкологическим больным [167]. При раке мочевого пузыря СГС используют для адаптации ХТ гемцитабином у пожилых пациентов с распространенным РМП, ранее не получавших лечение [168].

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

Резюме по данным литературы	**УД**
Хронологический возраст имеет ограниченное значение	3
В клинической практике полезно использовать шкалы сопутствующих заболеваний, особенно разработанные для оценки пациентов с РМП	3

Рекомендации	СР
Решение о сохранении мочевого пузыря или радикальной цистэктомии у пожилых/очень пожилых пациентов с ИРМП должно приниматься на основании стадии опухоли и наличия сопутствующих заболеваний	Сильная
Для оценки сопутствующих заболеваний необходимо использовать валидированные шкалы, например индекс Чарльсона. Шкала ASA не позволяет оценить сопутствующие заболевания, и ее не следует использовать при определении тактики лечения (см. раздел 5.3.4)	Сильная

6. Прогноз

6.1. Введение

Характеристики пациента и опухоли влияют на прогноз при ИРМП.

6.2. Прогностические маркеры

6.2.1. Клинические и патоморфологические параметры

Наиболее важными патоморфологическими прогностическими факторами после радикальной цистэктомии являются стадия опухоли и поражение ЛУ [169]. Кроме того, с прогнозом связаны другие патоморфологические показатели, определяемые при исследовании препарата.

Значение лимфососудистой инвазии изучалось в систематическом обзоре и метаанализе, включавшем 78 000 пациентов из 65 исследований, которым проводилась радикальная цистэктомия [170]. Лимфососудистая инвазия выявляется в 35% случаев и повышает риск рецидива и смерти в 1,5 раза, вне зависимости от стадии и проведения периоперационной ХТ. Данная корреляция была сильнее у пациентов с отсутствием поражения ЛУ [171].

По данным систематического обзора и метаанализа, включавшего более 20 000 пациентов из 23 исследований, наличие сопутствующей карциномы in situ в препарате связано с более высоким риском поражения мочеточников (объединенное ОР 4,51, 2,29–7,84). Сопутствующая карцинома in situ не оказывает независимого влияния на общую, безрецидивную и канцероспецифическую выживаемость, кроме больных с локализованным РМП, у которых она связана с более низкой безрецидивной выживаемостью (объединенное ОР 1,57, 1,12–2,21) и канцероспецифической смертностью (объединенное ОР 1,51, 1,001–2,280) [168171

Локализация опухоли является хорошим прогностическим фактором. Ее расположение в зоне треугольника мочевого пузыря связано с повышенной вероятностью метастазов в ЛУ (ОР 1,83; 95% ДИ 1,11–2,99) и снижением выживаемости [97, 169, 172, 173].

Поражение простатического отдела уретры на момент выполнения радикальной цистэктомии является неблагоприятным прогностическим фактором для выживаемости. В серии из 995 пациентов частота поражения уретры составила 31%. Показатели пятилетней канцероспецифической выживаемости при карциноме in situ составили 40%, однако при прорастании опухоли в строму предстательной железы они не превышают 12% [174].

Недавно показано, что отношение нейтрофилов к лимфоцитам может быть прогностическим фактором при опухолях верхних мочевыводящих путей [1] и других неурологических опухолях. В объединенном анализе 21 исследования показано, что повышенное отношение нейтрофилов к лимфоцитам при РМП коррелирует с общей и безрецидивной выживаемостью при локализованном и метастатическом РМП [175]. Напротив, результаты дополнительного анализа рандомизированного исследования III фазы SWOG 8710, в котором сравнивали цистэктомию ± неоадъювантную ХТ у пациентов с ИРМП, свидетельствуют о том, что отношение нейтрофилов к лимфоцитам не позволяет прогнозировать общую выживаемость, а неоадъювантная ХТ не дает преимущества в общей выживаемости [176].

В системе стадирования AJCC-TNM представлены три категории поражения ЛУ. Кроме того, описан ряд других прогностических факторов, связанных с ЛУ, включая в том числе количество пораженных ЛУ, число удаленных ЛУ, плотность ЛУ (отношение числа пораженных к числу удаленных) и экстранодальное прорастание. По данным систематического обзора и метаанализа, при стадии N+ плотность ЛУ, определяемая как отношение числа пораженных к числу удаленных ЛУ, независимо коррелирует с общей выживаемостью (ОР 1,45, 95% ДИ 1,11–1,90) [177]. При стадии N+ прогностическая ценность плотности ЛУ превосходит систему стадирования AJCC-TNM [178]. Тем не менее, хотя результаты поддерживают использование плотности ЛУ, данный параметр зависит от числа удаленных ЛУ, которое в свою очередь определяется хирургическими и морфологическими факторами. Этот факт затрудняет универсальное использование плотности ЛУ [179].

В двух исследованиях оценивали, превосходят ли какие-либо из описанных параметров ЛУ стандартную систему стадирования AJCC-TNM [179, 180]. Хотя авторы пришли к выводу, что система AJCC-TNM описывает поражение ЛУ неидеальным образом, ни один из других исследуемых параметров не превосходил ее по точности.

6.2.2. Молекулярные маркеры

6.2.2.1. Молекулярные группы, разработанные в проекте атласа ракового генома (TCGA)

В литературе представлена классификация РМП с молекулярной точки зрения. Описаны четыре основные группы:

- базально-подобный РМП с базальным и клаудин-подобным подтипом;
- люминальный РМП с люминальным и p53-подобным подтипом.

Базальная группа, которая имеет саркоматоидные аспекты и гиперэкспрессию рецептора эпидермального фактора роста 3 типа (EGFR3), является хемочувствительной, а в люминальном типе выше экспрессия рецептора фактора роста фибробластов 3 типа (FGFR3) и рецепторов эпидермального фактора роста (ERBB3, ERBB2↑) и он устойчив к ХТ [61, 62, 181].

Warrick и соавт. показали, что внутриопухолевая молекулярная гетерогенность и более выраженные соматические мутации также влияют на эффективность терапии [182].

Недавно опубликован консенсус по молекулярной классификации [183]. Авторы проанализировали транскриптомический профиль 1750 пациентов с ИРМП из 18 баз данных и выявили шесть молекулярных классов, которые согласуются со всеми ранее опубликованными схемами классификации. Молекулярные классы включают люминальный папиллярный (LumP), люминальный неспецифический (LumNS), люминальный нестабильный (LumU), рак с богатой стромой, базальный/плоскоклеточный (Ba/Sq) и нейроэндокрино-подобный рак (NE-подобный). Каждый класс имеет специфические признаки дифференцировки, онкогенные механизмы, микроокружение опухоли, гистологические и клинические связи. Авторы подчеркивают, что консенсус достигнут скорее по биологическим, чем клиническим классам. По этой причине в настоящее время данная классификация должна рассматриваться как инструмент для ретроспективных и проспективных исследований до тех пор, пока не будет установлено, каким образом можно использовать данные подгруппы в клинической практике.

Молекулярная классификация ИРМП по-прежнему не разработана, а выбор терапии на основании молекулярного подтипа не является стандартом. В будущем накопление знаний о канцерогенезе РМП может повлиять на лечение заболевания.

6.3. Предиктивные маркеры

6.3.1. Клинические и патоморфологические параметры

На основании ретроспективных данных можно сделать вывод о более низкой эффективности неоадъювантной ХТ у пациентов с вторичным ИРМП по сравнению с первичным ИРМП [184]. Pietzak и соавт. провели ретроспективный анализ патоморфологических данных 245 пациентов с первичным ИРМП клинической стадии T2-4aN0M0 и 43 больных с вторичным ИРМП, которым проводились неоадъювантная ХТ и радикальная цистэктомия. При вторичном ИРМП частота морфологического ответа была ниже, чем при первичном (однофакторный анализ: 26 и 45%, многофакторный: ОР 0,4, 95% ДИ 0,18–0,84, p = 0,02). Кроме того, у больных с прогрессированием ИРМП после неоадъювантной ХТ канцероспецифическая выживаемость была ниже, чем у больных, которым проводилась только радикальная цистэктомия (p = 0,002).

Редкие гистологические варианты и непереходно-клеточный рак также имеют менее благоприятный прогноз после неоадъювантной ХТ, но к настоящему времени получено недостаточно данных, чтобы использовать их в качестве прогностических маркеров [185].

6.3.2. Молекулярные маркеры

В исследованиях изучали ряд прогностических биомаркеров, включая эндотелиальный фактор роста сосудов в крови [186], моче (дикий тип и мутантный) и FGFR3, изменения генома соматических клеток (например, ERCC2); мутации генов DDR и RB1 и циркулирующие опухолевые клетки [184, 187–189]. Несмотря на перспективные результаты, ни один из прогностических молекулярных маркеров еще нельзя использовать в рутинной клинической практике. Ожидаются результаты исследований по валидизации.

Недавно опубликованы результаты исследования PURE-01 [190], в котором оценивались эффективность и биомаркеры при назначении пациентам с ИРМП неоадъювантной терапии пембролизумабом. Первичной конечной точкой в популяции «намерение излечить» был полный морфологический ответ (pT0). Биомаркеры включали экспрессию лиганда белка программируемой клеточной смерти 1 (PD-L1) с использованием комбинированных положительных шкал (CPS; анализ Dako 22C3 pharmDx), геномное секвенирование (FoundationONEassay) и анализ экспрессии генов иммунной системы. Всего было включено 50 пациентов; частота морфологического ответа составила 42% (95% ДИ 28,2–56,8%). Авторы пришли к выводу, что опухолевая мутационная нагрузка и положительная экспрессия PD-L1 связаны с повышением вероятности стадии pT0 при радикальной цистэктомии [190].

В обновленной публикации исследования PURE-01, в котором оценивали подгруппу пациентов с редкими гистологическими вариантами, показано, что у больных плоскоклеточным раком или с лимфоэпителиома-подобной гистологией был выраженный морфологический ответ по сравнению с другими вариантами. И опять же, в этой подгруппе пациентов экспрессия PD-L1 и опухолевая мутационная нагрузка были прогностическими факторами морфологического ответа на пембролизумаб [191]. Несмотря на эти данные, еще слишком рано говорить об их рутинном применении в клинической практике.

6.4. Заключение

Проспективно валидированные прогностические и предиктивные молекулярные маркеры будут представлять собой важное дополнение к клиническим и морфологическим данным, но необходимо провести крупное рандомизированное исследование III фазы с отдаленным наблюдением для получения ответов на многие интересующие вопросы. Активное применение секвенирования нового поколения в комбинации с сигнатурами экспрессии предиктивных генов и алгоритмами может в дальнейшем изменить подходы к лечению.

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

Резюме по данным литературы	**УД**
В настоящее время тактика лечения не зависит от молекулярных маркеров	3

*6.5.1. Консенсус EAU-ESMO по лечению поздних стадий и редких гистологических типов рака мочевого пузыря [5, 6]**

Положение консенсуса
У пациентов с метастатической болезнью всегда необходимо определять генетический профиль
Перед назначением ингибитора иммунных контрольных точек необязательно оценивать опухолевую мутационную нагрузку
У всех пациентов с метастазами, которые получают ХТ, необходимо определять стандартные прогностические факторы при выборе первой и второй линии терапии (Bajorin для первой линии и Bellmunt для второй линии)

Перед назначением ингибитора иммунных контрольных точек необязательно определять подтипы рибонуклеиновой кислоты
Перед радикальной цистэктомией или ХТ необязательно оценивать соотношение нейтрофилов к лимфоцитам

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

7. Лечение инвазивного рака мочевого пузыря

7.1. Рецидив после лечения неинвазивного рака мочевого пузыря

7.1.1. Неинвазивный рак мочевого пузыря высокого риска

В 2015 г. группа EORTC представила новые номограммы на основании двух крупных исследований III фазы с медианой наблюдения 7,4 года. После 1–3 лет поддерживающей БЦЖ-терапии пятилетний риск прогрессирования был намного ниже: 19,3% для опухолей стадии T1G3 [192]. В метаанализах показано, что БЦЖ-терапия предотвращает риск рецидива опухоли [193] и прогрессирования опухоли [194, 195], но при этом отсутствуют различия в общей или канцероспецифической выживаемости по сравнению с таковым у пациентов, получавших только внутрипузырную терапию [194–196]. Как отмечается в рекомендациях ЕАУ по неинвазивному РМП, отдельным пациентам показано выполнение радикальной цистэктомии [2].

Недооценка стадии опухолей Ta–T1, в 35–62% случаев отмеченная в крупной серии выполненных цистэктомий, объясняется персистенцией или рецидивом опухолей из-за отсутствия второго или повторной ТУР и неоадъювантной терапии [197–199]. После повторной ТУР в 10–20% стадия опухоли повышается до > T2 [200, 201]. Наличие резидуальной опухоли стадии T1 при повторной ТУР связано с более высоким риском рецидива и прогрессирования, а также более высокой канцероспецифической смертностью [202].

Прогрессирование до ИРМП статистически значимо снижает канцероспецифическую выживаемость. В анализе 19 исследований, включавших 3088 пациентов, канцероспецифическая выживаемость у пациентов с прогрессированием РМП до инвазивного составила 35%, что статистически значимо ниже по сравнению с больными с первичным ИРМП. Хотя эти данные подтверждены во всех исследованиях, в крупном Канадском ретроспективном исследовании показано, что при прогрессировании до ИРМП прогноз несколько лучше, чем при первичном ИРМП [230].

РМП стадии T1 и высокой степени злокачественности остается опасным заболеванием, что подчеркивает необходимость раннего радикального лечения, например радикальной цистэктомии при неэффективности внутрипузырной терапии [2, 204]. На основании ретроспективных данных можно сделать вывод о более низкой эффективности неоадъювантной ХТ у пациентов с вторичным ИРМП по сравнению с первичным ИРМП [184].

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов по неинвазивному РМП, целесообразно предлагать радикальную цистэктомию больным с неинвазивным РМП с самым высоким риском прогрессирования [205–209]. Факторы риска включают:

- опухоли стадии T1;
- опухоли G3/высокой степени злокачественности;
- карциному *in situ*;
- множественные, рецидивирующие и/или крупные (> 3 см) опухоли стадии Ta G1G2 (необходимо соответствие всем пунктам).

Подгруппа опухолей самого высокого риска:

- опухоли стадии T1G3/высокой степени злокачественности с сопутствующей карциномой *in situ*;
- множественные и/или крупные (> 3 см) опухоли T1G3/высокой степени злокачественности и/или рецидив опухоли стадии T1G3/высокой степени злокачественности;
- опухоли стадии T1G3/высокой степени злокачественности с карциномой in situ в простатическом отделе уретры;
- некоторые редкие гистологические варианты РМП;
- наличие лимфососудистой инвазии.

Несмотря на то что число больных с первичными опухолями стадии Ta-T1 и показания к выполнению цистэктомии при таких опухолях отдельно не описывались в крупных исследованиях, десятилетняя безрецидивная выживаемость достигает приблизительно 80% и, таким образом, не отличается от выживаемости больных, которым проводится ТУР и поддерживающая БЦЖ-терапия [2, 198, 210, 211] (УД: 3).

Радикальная цистэктомия настоятельно рекомендуется пациентам с ИРМП, выявленным во время наблюдения, при БЦЖ-рефрактерных опухолях, рецидиве после БЦЖ-терапии и отсутствии ответа на БЦЖ-терапию, согласно критериям рекомендаций ЕАУ по неинвазивному РМП [2]:

Рецидив после БЦЖ-терапии
Любой случай выявления инвазивного РМП во время наблюдения
БЦЖ-рефрактерные опухоли:
1. Через 3 месяца определяется опухоль T1G3/высокой степени злокачественности [212]. Дальнейшее проведение БЦЖ-терапии связано с высоким риском прогрессирования [213, 214]. 2. Через 3 и/или 6 месяцев определяется опухоль TaG3/высокой степени злокачественности после второго индукционного курса или первого курса поддерживающей БЦЖ-терапии [215]. 3. Через 3 и 6 месяцев определяется РМП G3/ высокой степени злокачественности или карцинома *in situ* (без сопутствующей папиллярной опухоли) (после второго индукционного курса или первого курса поддерживающей БЦЖ-терапии). Эффективность дополнительного курса БЦЖ-терапии при выявлении карциномы *in situ* через 3 месяца составляет более 50% [215–217]. 4. Выявление опухоли высокой степени злокачественности во время БЦЖ-терапии*.
Рецидив опухоли высокой степени злокачественности после БЦЖ-терапии
Рецидив опухоли G3/ высокой степени злокачественности (по ВОЗ 2004/1973) после завершения поддерживающего курса БЦЖ-терапии, несмотря на первоначальный ответ [204]
Отсутствие ответа на БЦЖ-терапию
1. БЦЖ-рефрактерный РМП или рецидив РМП стадии T1/Ta/ высокой степени злокачественности в течение 6 месяцев после завершения адекватной БЦЖ-терапии** или карциномы *in situ* в течение 12 месяцев после завершения БЦЖ-терапии [218]
Непереносимость БЦЖ-терапии
Серьезные побочные эффекты, которые не позволяют продолжать БЦЖ-терапию до завершения индукционного курса [219]

** Рецидив опухоли низкой степени злокачественности во время или после БЦЖ-терапии не считается неэффективностью БЦЖ-терапии.*
*** Адекватная БЦЖ-терапия определяется как завершение пяти из шести введений первичного индукционного курса и не менее чем два из шести введений второго индукционного курса или два из трех введений поддерживающего курса.*

У пациентов с рецидивом РМП, возникшим в течение двух лет после проведения им первичной ТУР и БЦЖ-терапии, прогноз лучше, чем у больных с первично инвазивным раком, что свидетельствует в пользу проведения цистэктомии при первом рецидиве даже в случае наличия поверхностной опухоли [220].

В настоящее время доступны несколько стратегий сохранения мочевого пузыря, которые можно разделить на иммунотерапию, ХТ, терапию с помощью устройств и комбинированную терапию [221]. Тем не менее опыт применения таких подходов ограничен, и следует считать, что радикальная цистэктомия превосходит по онкологическим показателям все остальные методы в данной группе больных [212–214].

7.1.2. Рекомендации по лечению рецидива неинвазивного рака мочевого пузыря

Рекомендации	СР
При РМП стадии T1 высокого риска прогрессирования (высокая степень злокачественности, мультифокальность, карцинома *in situ*, размер опухоли, согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов по неинвазивному РМП) рекомендуется проводить немедленную радикальную цистэктомию	Сильная
При неэффективности внутрипузырной терапии всем больным с РМП стадии T1 необходимо предлагать радикальное лечение	Сильная
При отсутствии ответа на БЦЖ-терапию и противопоказаниях к радикальной цистэктомии (вследствие сопутствующих заболеваний) рекомендуется стратегия сохранения мочевого пузыря (внутрипузырная химиотерапия, внутрипузырная химиотерапия с микроволновой гипертермией, внутрипузырная химиотерапия с использованием EDMA, внутрипузырная или системная иммунотерапия, предпочтительно в рамках клинических исследований)	Слабая

*7.1.3. Консенсус EAU-ESMO по лечению поздних стадий и редких гистологических типов рака мочевого пузыря [5, 6]**

Положение консенсуса
При переходно-клеточном раке мочевого пузыря с микропапиллярной гистологией стадии T1 высокой степени злокачественности (диагностированного после полной ТУР и/или реТУР) показана ранняя радикальная цистэктомия с лимфодиссекцией
Отсутствие карциномы *in situ* является важным критерием для отбора пациентов на мультимодальную стратегию сохранения мочевого пузыря

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

7.2. Неоадъювантная химиотерапия

7.2.1. Введение

Стандартом лечения ИРМП считается выполнение радикальной цистэктомии. Однако данный «золотой стандарт» обеспечивает пятилетнюю выживаемость только у 50% больных [199, 222–225]. В связи с этим начиная с 1980-х гг. для улучшения подобных неудовлетворительных результатов используют неоадъювантную ХТ на основе цисплатина [199, 222–227].

7.2.2. Роль химиотерапии на основе цисплатина

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

- ХТ проводится на ранних этапах, когда, как предполагается, вероятность распространения микрометастазов низкая;
- потенциальное отражение чувствительности к химиопрепаратам in vivo;
- переносимость ХТ и комплаентность больных до выполнения цистэктомии лучше, чем после нее;
- при получении ответа на неоадъювантную терапию могут определяться благоприятные патологические характеристики, преимущественно в виде достижении стадии pT0, отсутствия поражения ЛУ (pN0) и отрицательного края резекции;
- выполнение отсроченной цистэктомии может ухудшить результаты лечения больных с нечувствительными к проведению ХТ опухолями [228, 229], хотя в опубликованных исследованиях по отрицательному влиянию отсроченной цистэктомии оценивали только пациентов, не получавших ХТ. К настоящему времени не проводилось исследований или крупных серий больных, в которых было бы показано, что отсроченное проведение цистэктомии из-за проведения неоадъювантной ХТ оказывает отрицательное влияние на выживаемость;
- неоадъювантная ХТ не влияет на частоту послеоперационных осложнений. В рандомизированном исследовании в обеих группах (с неоадъювантной ХТ и без нее) отмечалась одинаковая частота послеоперационных осложнений III–IV степени [230]. По результатам объединенных исследований NCS1 и NCS2, проведенных Nordic Collaborative Group (n = 620), установлено, что проведение неоадъювантной ХТ не способствовало снижению числа проводимых цистэктомий. Анализ, выполненный в соответствии с исходно назначенным лечением, показал, что цистэктомия проводилась 86% больных экспериментальной группы и 87% – контрольной, а 71% пациентов получили все три курса ХТ [231];
- клиническое стадирование с использованием бимануальной пальпации, КТ или МРТ часто приводит к завышению или занижению стадии РМП с диагностической точностью всего 70% [71]. Избыточное лечение является возможным отрицательным последствием;
- неоадъювантную ХТ необходимо проводить только больным, которые «подходят» для режимов на основе цисплатина, поскольку другие комбинации (или монотерапия) дают более низкие результаты при метастатическом РМП, и они недостаточно изучены в режиме неоадъювантной ХТ [230, 232–250].

7.2.2.1. Резюме по доступным данным

В ряде рандомизированных исследований III фазы, в которых изучали влияние неоадъювантной ХТ на улучшение выживаемости, получены противоречивые данные [230, 232–237, 241–245]. Различия в планах исследований были связаны в основном с характером ХТ (монотерапия цисплатином или комбинированная ХТ) и числом запланированных курсов. У пациентов не должно было быть про-

тивопоказаний к ХТ цисплатином. Поскольку исследования различались размерами выборки, характеристиками пациентов (например, допускалось клиническое стадирование критерия Т) и методами радикального лечения (цистэктомия и/или ЛТ), нельзя провести объединенный анализ результатов.

К настоящему времени выполнено три метаанализа, посвященных влиянию неоадъювантной ХТ на увеличение продолжительности жизни [238–240]. В последнем метаанализе, опубликованном в 2005 г. [240], с обновленными данными по индивидуальной продолжительности жизни больных из 11 рандомизированных исследований (n = 3005) наблюдалось статистически значимое увеличение общей выживаемости у пациентов, получавших неоадъювантную ХТ. По сравнению с метаанализом 2005 г. в последний метаанализ, опубликованный в 2016 г., включено четыре новых рандомизированных исследования и обновленные результаты трех крупных рандомизированных исследований Nordic I, Nordic II и BA06 30894 (427 новых пациентов и обновленная информация по 1596 больным). Результаты анализа подтвердили ранее опубликованные данные и свидетельствуют об абсолютном улучшении пятилетней выживаемости на 8% с числом пациентов, которых необходимо пролечить, 12,5 [246]. Клинически значимый эффект наблюдался только после применения цисплатинсодержащих схем ХТ в сочетании хотя бы с одним другим химиопрепаратом [238, 240]; исследовали следующие режимы: MVA(E)C (метотрексат, винбластин, адриамицин (эпирубицин) и цисплатин), CMV (цисплатин, метотрексат, винбластин), CM (цисплатин, метотрексат), цисплатин/адриамицин и цисплатин/5-фторурацил [247].

В обновленном анализе самого крупного рандомизированного исследования III фазы [232] с медианой наблюдения 8 лет подтверждены полученные ранее результаты и выявлено несколько дополнительных интересных фактов:

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

Согласно ретроспективным исследованиям и объединенному анализу данных, более современные химиотерапевтические режимы, например гемцитабин/цисплатин, сопоставимы с режимом MVAC (метотрексат, винбластин, адриамицин и цисплатин). При этом их не сравнивали в рандомизированных исследованиях [247–250]. Недавно в двух небольших исследованиях II фазы с одной группой оценивали режим MVAC с измененной плотностью дозы (ddMVAC). Результаты свидетельствуют о более высоких показателях полной морфологической ремиссии [251, 252]. Более того, по данным крупного срезового анализа, после ddMVAC выше показатели снижения стадии и морфологически подтвержденного полного ответа [253].

Остается неясным, эффективна ли неоадъювантная ХТ у пациентов с непереходно-клеточным РМП. В ретроспективном анализе показано, что при нейроэндокринных опухолях неоадъювантная ХТ позволяет улучшить общую выживаемость и снизить частоту нелокализованного РМП. В случае микропапиллярного, саркоматоидного рака и аденокарциномы, несмотря на снижение частоты нелокализованного рака, отсутствуют статистически значимые различия в общей выживаемости. При плоскоклеточном РМП неоадъювантная ХТ неэффективна [234]. В двух небольших исследованиях II фазы описан другой дозоуплотненный режим [254, 255]. Хотя в 45–57% случаев достигается морфологический ответ (< pT2), одно из исследований закрыли преждевременно из-за высокой частоты серьезных сосудистых осложнений [254]. Данный подход не рекомендуется вне рамок клинических исследований.

По всей видимости, у пациентов, получавших неоадъювантную ХТ по поводу первичного или вторичного ИРМП, результаты отличаются. Однако при отсутствии проспективных данных тактика лечения пациентов обеих групп должна быть одинаковой [184].

В ретроспективном анализе оценивали эффективность неоадъювантной ХТ по данным Национальной онкологической базы данных США [257]. Только 19% пациентов получили неоадъювантную ХТ перед радикальной цистэктомией (1619 из 8732), и после поправки авторы не показали убедительного преимущества в выживаемости, несмотря на попытки включить пациентов на основании критериев исследования SWOG 8710 [230]. По этой причине необходимо с осторожностью интерпретировать эти результаты, особенно учитывая отсутствие информации по типу неоадъювантной ХТ. Тем не менее данные результаты подчеркивают важность проведения хорошо спланированных исследований, которые бы давали представление о рутинной клинической практике.

В качестве альтернативы стандартной дозе неоадъювантной ХТ на основе цисплатина 70 мг/м^2 в первый день часто используется разделение дозы по 35 мг/м2 на 1-й + 8-й дни

или 1-й + 2-й дни. В ретроспективном анализе, в котором сравнивали два режима в отношении частоты полного и частичного морфологического ответа, показано преимущество полной дозы, однако различие не было статистически значимым [258].

7.2.3. Роль методов визуализации и биомаркеров для отбора кандидатов

В небольших опубликованных сериях, в которых авторы хотели определить пациентов, у которых адъювантная ХТ будет наиболее эффективна, показано, что ответ после двух циклов ХТ коррелирует с исходом. Несмотря на то что мультипараметрическая МРТ дает более качественные изображения стенки мочевого пузыря по сравнению с КТ и не несет лучевой нагрузки, в настоящее время метод не может рассматриваться в качестве стандартного. Тем не менее мультипараметрическую МРТ можно использовать для оценки стадии опухоли после ТУР или эффективности неоадъювантной ХТ [259]. Тем не менее к настоящему времени ни ПЭТ, ни КТ или стандартная МРТ не позволяют точно прогнозировать ответ на ХТ [260–263]. Для выявления прогрессирования на фоне ХТ во многих центрах используют инструментальную диагностику, несмотря на отсутствие данных литературы.

У пациентов, у которых наблюдается ответ на неоадъювантную ХТ, и особенно у больных с полным ответом (pT0N0), она оказывает большое положительное влияние на общую выживаемость [264]. По этой причине необходимо разработать достоверные прогностические маркеры для отбора пациентов, у которых лечение будет наиболее эффективным. В будущем молекулярный профиль опухоли по препаратам, полученным при ТУР, позволит отобрать пациентов на неоадъювантную ХТ, но в настоящее время данный подход неприменим в рутинной клинической практике [265, 266] (см. раздел 6 «Прогноз»).

7.2.4. Роль неоадъювантной иммунотерапии

Ингибиторы контрольных иммунных точек PD1/PD-L1 дают статистически значимое преимущество при неоперабельном и метастатическом РМП в рамках второй линии терапии и у пациентов с положительной экспрессией PD-L1 и противопоказаниями к ХТ препаратами платины в рамках первой линии терапии. Накапливаются данные по использованию для неоадъювантной терапии ингибиторов иммунных контрольных точек как в режиме монотерапии, так и в комбинации с ХТ или ингибиторами CTLA-4 (цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4). Первые результаты ряда исследований II фазы выглядят многообещающими. К настоящему времени опубликованы результаты только одного исследования II фазы, в котором оценивали ингибитор PD-1 пембролизумаб [190]. В предварительной публикации частота полного морфологического ответа (pT0) составила 42%, а частичного (< pT2) – 54%. Хотя иммунотерапия не одобрена к применению для неоадъювантной терапии, рекомендуется включать пациентов в клинические исследования.

7.2.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по неоадъювантной химиотерапии

Резюме по данным литературы	**УД**
Применение неоадъювантной цисплатинсодержащей комбинированной ХТ способствует улучшению общей пятилетней выживаемости на 8%	1a
У пациентов, у которых наблюдается ответ на неоадъювантную ХТ, и особенно у больных с полным ответом (pT0N0), она оказывает большое положительное влияние на общую выживаемость	2
В настоящее время в исследованиях II и III фазы изучается иммунотерапия ингибиторами контрольных иммунных точек в режиме монотерапии и комбинации с другими препаратами. Первые результаты выглядят многообещающими	
В настоящее время не разработано методов отбора пациентов с более высокой вероятности эффективности неоадъювантной ХТ. В будущем генетические маркеры в условиях персонализированной медицины позволят отбирать пациентов для неоадъювантной ХТ и отличить больных, у которых она будет эффективна/неэффективна	
Неоадъювантная ХТ имеет свои ограничения в отношении отбора пациентов, современного развития хирургической техники, а также современных комбинаций препаратов	3

Рекомендации	СР
Проведение неоадъювантной ХТ рекомендуется при РМП стадии T2-T4a cN0M0, и она всегда должна включать комбинацию препаратов на основе цисплатина	Сильная
Не рекомендуется проводить неоадъювантную ХТ больным с противопоказаниями к комбинированной ХТ на основе цисплатина	Сильная
Неоадъювантную иммунотерапию можно проводить только в рамках клинических исследований	Сильная

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

7.3.1. Послеоперационная лучевая терапия

К настоящему времени получены очень ограниченные и старые данные по адъювантной ЛТ после радикальной цистэктомии. Однако с улучшением точности подведения дозы и снижением повреждения окружающих тканей в будущем ЛТ может дать хорошие результаты [267]. В рандомизированном исследовании 100 пациентов, в котором сравнивали пред- и послеоперационную ЛТ и радикальную цистэктомию, показаны сопоставимые показатели общей и безрецидивной выживаемости и частоты осложнений [268]. Примерно у половины пациентов был переходно-клеточный РМП, а у остальных – плоскоклеточный тип. При местнораспространенном РМП (T3-T4, N0/N1, M0) послеоперационная ЛТ снижала частоту местного рецидива [269].

7.3.2. Предоперационная лучевая терапия

7.3.2.1. Ретроспективные исследования

На основании старых данных и ретроспективных исследований нельзя дать современные рекомендации из-за серьезных ограничений исследований, включая одновременное проведение ХТ и различные подходы к операции и ЛТ. Этот вывод был сделан в систематическом обзоре, проведенном в 2003 г. [270]. В ретроспективном исследовании 2015 г. [271] показано снижение структурной и общей смертности только у пациентов с РМП клинической стадии T2b и T3, которые получали ЛТ перед радикальной цистэктомией. По данным другого ретроспективного исследования предоперационной ЛТ при РМП клинической стадии T1-3, у > 50% пациентов отмечалось снижение стадии до T0, по сравнению с < 10% больных, которым не проводилась ЛТ [272]. Понижение стадии коррелировало с более высокой выживаемостью без прогрессирования (ВБП).

7.3.2.2. Рандомизированные исследования

В настоящее время опубликованы результаты шести рандомизированных исследований по изучению эффективности предоперационной ЛТ, хотя они также проводились несколько десятилетий назад. В самом крупном рандомизированном исследовании пациентам с ИРМП проводилась неоадъювантная ЛТ в СОД 45 Гр. Результаты показали статистически значимое увеличение частоты патологоанатомической полной регрессии (с 9 до 34%) в группе предоперационной ЛТ, что также было прогностическим фактором более высокой выживаемости [273]. Показатели общей выживаемости сложно интерпретировать, поскольку части больных проводилась ХТ, а более 50% пациентов (241/475) были исключены из анализа, поскольку не получили запланированного объема лечения. В двух менее крупных исследованиях с СОД 20 Гр не выявлено преимущества в выживаемости или лишь небольшое преимущество при опухолях стадии T3 и выше [274, 275]. В двух других небольших исследованиях было подтверждено понижение стадии опухоли после неоадъювантной ЛТ [276, 277].

В метаанализе вышеуказанных пяти рандомизированных исследований показано, что отношение шансов различия в пятилетней выживаемости составило 0,71 (ДИ 95% 0,48–1,06) в пользу ЛТ [278]. Однако метаанализ, вероятно, содержит систематическую ошибку, связанную с большим числом больных из самого крупного исследования, не получивших лечения в запланированном объеме. Когда из метаанализа были исключены данные этого исследования, ОР составило 0,94 (ДИ 95% 0,57–1,55), свидетельствуя об отсутствии преимущества предоперационной ЛТ в отношении общей выживаемости.

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

Резюме по данным литературы	**УД**
Не доказано, что проведение предоперационной ЛТ при операбельном ИРМП увеличивает выживаемость	2a
Проведение предоперационной ЛТ в СОД 45–50 Гр фракциями по 1,8–2 Гр при операбельном ИРМП приводит к снижению стадии инвазии через 4–6 недель	2
Ограниченные научные данные высокого качества свидетельствуют о том, что проведение предоперационной ЛТ способствует снижению частоты местных рецидивов ИРМП после радикальной цистэктомии	3

Рекомендации	СР
Проведение предоперационной ЛТ при операбельном ИРМП не рекомендуется, поскольку приводит только к снижению стадии, но не влияет на выживаемость	Сильная
Проведение предоперационной ЛТ не рекомендуется, если планируется выполнение радикальной цистэктомии с деривацией мочи	Сильная

*7.3.4. Консенсус EAU-ESMO по лечению поздних стадий и редких гистологических типов рака мочевого пузыря [5, 6]**

Положение консенсуса
Кандидатов на радикальное лечение, включая цистэктомию или мультимодальную терапию, должны консультировать как минимум онколог, уролог и сторонний специалист, например обученная медсестра
При отборе пациентов на мультимодальную стратегию сохранения мочевого пузыря необходимо учитывать вероятность операбельности опухоли (оптимальное удаление)

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

7.4. Радикальные операции и методы деривации мочи

7.4.1. Удаление мочевого пузыря с опухолью

7.4.1.1. Введение

В большинстве западных стран радикальная цистэктомия является стандартом лечения ИРМП [199, 279]. Возрастает интерес к теме качества жизни в виде разработки подходов по сохранению мочевого пузыря путем внедрения ЛТ и/или ХТ (см. раздел 7.6). Выбор метода лечения определяется общим состоянием и ожидаемой продолжительностью жизни больного, так же как и тип отведения мочи, и цистэктомию проводят пациентам с большой продолжительностью жизни без сопутствующей патологии и при более удовлетворительном общем состоянии. При многофакторном анализе акцентировалось внимание на определении оценки общего здоровья у больных до назначения и выполнения им операции [133]; результаты показывают связь между сопутствующей патологией и неблагоприятными морфологическими характеристиками и показателями выживаемости после радикальной цистэктомии [133].

Общее состояние и сопутствующие заболевания оказывают различное влияние на результаты лечения, и их необходимо оценивать независимо друг от друга [161].

7.4.1.2. Сроки и задержка в выполнении цистэктомии

В анализе онкологического реестра в Нидерландах показано, что задержка в выполнении радикальной цистэктомии > 3 месяцев не связана с неблагоприятными клиническими исходами [280]. Ayres и соавт., как и Nielsen и соавт., обнаружили, что выполнение цистэктомии в течение 90 дней после установки диагноза в Великобритании не влияет на общую выживаемость при ИРМП (n = 955). Тем не менее при анализе опухолей стадии T2 показано статистически значимое преимущество в выживаемости у пациентов, которым проводилось хирургическое лечение в течение первых 90 дней после диагностики ИРМП (n = 543; ОР 1,40, 95% ДИ 1,10–1,79) [281]. В популяционном анализе базы SEER оценивали пациентов, которым проводилась радикальная цистэктомия с 1992 по 2011 г. Авторы также пришли к выводу, что следует избегать задержки в выполнении операции более 12 недель, поскольку она отрицательно влияет на результаты [282]. Кроме того, в анализе базы SEER не показано значимых различий в частоте и времени выполнения цистэктомии у мужчин и женщин.

7.4.2. Радикальная цистэктомия: показания

Традиционно радикальную цистэктомию рекомендуется выполнять пациентам с ИРМП T2–T4a, N0–Nx, M0 [279]. К другим показаниям относят наличие поверхностных опухолей высокого риска и рецидивных поверхностных опухолей, карциномы in situ, опухолей, при которых неэффективна БЦЖ-терапия (рефрактерность, отсутствие ответа, рецидив), опухолей T1G3 (см. раздел 7.1) и распространенной папиллярной опухоли, которая не поддается контролю с помощью ТУР и внутрипузырной терапии.

Радикальная цистэктомия спасения показана больным, у которых неэффективна консервативная терапия, при рецидивах после органосохраняющего лечения, при наличии непереходноклеточных опухолей (плохо отвечающих на проведение ХТ и ЛТ), а также с паллиативной целью, например, при формировании свища, возникновении боли и рецидивирующей макрогематурии (см. раздел 7.5.1 «Паллиативная цистэктомия»).

При поражении ЛУ в случае стадии N1 (метастазы в одном ЛУ малого таза) можно выполнить формирование ортотопического резервуара, однако он противопоказан при стадии N2 и N3 [283].

7.4.3. Радикальная цистэктомия: техника выполнения и объем операции

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

Для определения функциональных и онкологических результатов цистэктомии с сохранением сексуальной функции рабочая группа ЕАУ по ИРМП провела два систематических обзора [284, 285].

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

У женщин стандартная цистэктомия включает удаление мочевого пузыря, всей уретры, влагалища, матки, дистального отдела мочеточников и регионарных ЛУ [286].

7.4.3.1. Радикальная цистэктомия у мужчин

Существует четыре основных типа операций для сохранения сексуальной функции:

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

Всего найдено 12 исследований, включавших 1098 пациентов, включая 9 сравнительных исследований [287–297] и три серии случаев с одной группой [298–300]. В большинстве случаев проводилась открытая операция, а основным методом была ортотопическая деривация мочи. В 9 исследованиях медиана наблюдения превышала три года, а в трех исследованиях представлены результаты наблюдения при медиане более пяти лет.

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

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

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

Частота сохранения эректильной функции после цистэктомии с сохранением сексуальной функции была статистически значимо выше, чем при стандартной цистэктомии ($p < 0,05$), и составила 80–90, 50–100 и 29–78% для техники с сохранением предстательной железы, капсулы или сосудисто-нервных пучков соответственно. Данные не показывают превосходства какой-либо из техник.

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

Данные литературы свидетельствуют об улучшении показателей сексуальной функции по сравнению со стандартной цистэктомией без снижения онкологических результатов. Следует отметить среднее качество исследований, вследствие чего необходимо тщательно отбирать, информировать и наблюдать пациентов, которым проводится цистэктомия с сохранением сексуальной функции.

7.4.3.1.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по технике сохранения сексуальной функции у мужчин

Резюме по данным литературы	**УД**
У большинства пациентов, настроенных на сохранение сексуальной функции, эффективны техники ее сбережения	2a
Ни одна из техник сохранения сексуальной функции (сбережение предстательной железы/капсулы/семенных пузырьков/сосудисто-нервных пучков) не превосходит остальные, поэтому нельзя отдать предпочтение какой-либо из них	3

Рекомендации	СР
Цистэктомия с сохранением сексуальной функции не является стандартным методом лечения ИРМП	Сильная
Мужчинам, заинтересованным в сохранении сексуальной функции, можно предлагать специфические техники, поскольку они эффективны в большинстве случаев	Сильная
Критерии отбора включают: • локализованный РМП; • отсутствие любого типа опухоли на уровне предстательной железы, простатического отдела уретры или шейки мочевого пузыря	Сильная

7.4.3.2. Радикальная цистэктомия у женщин

После радикальной цистэктомии часто развиваются тазовые расстройства, сексуальной функции и мочеиспускания [301]. В рамках предоперационного обследования необходимо собирать полный гинекологический анамнез и консультировать пациенток об отрицательном влиянии на сексуальную функцию и/или риск пролапса органов малого таза. При сборе анамнеза важное значение имеют скрининг рака шейки матки, патологические вагинальные кровотечения и семейный анамнез рака молочной железы и/или яичника. Кроме того, необходимо исключать возможный пролапс органов малого таза. Не менее важным представляется оценка сексуальной функции и функции мочеиспускания, а также пролапса после операции. Улучшение инструментальной диагностики и накопление знаний по функции тазовых структур позволяет использовать менее деструктивные техники для лечения РМП высокого риска.

Техники сбережения тазовых функций включают сохранение сосудисто-нервного пучка, влагалища, матки и вариации данных техник. С онкологической точки зрения сопутствующий рак гинекологических органов встречается редко, и местные рецидивы после радикальной цистэктомии описываются также нечасто [302, 303]. Сохранение яичников у женщин пременопаузального возраста позволяет сохранить гормональный фон, снизить риск когнитивного нарушения, сердечно-сосудистых заболеваний и уменьшения минеральной плотности костной ткани. В случае повышенного риска наследственного рака молочной железы или яичника (например, носители мутации BRCA1/2, пациенты с синдромом Линча) рекомендуется выполнять сальпингоофорэктомию женщинам, осуществившим детородную функцию или в возрасте старше 40 лет [304]. С другой стороны, сохранение матки и влагалища обеспечит необходимую поддержку для сформированного мочевого пузыря, тем самым снижается риск задержки мочи, а также послеоперационного пролапса. При отсутствии признаков опухолевой инфильтрации передней стенки влагалища можно сохранить половые органы в том случае, если нет сопутствующего пролапса, когда удаление матки способствует коррекции пролапса. Следует отметить, что резекция стенки влагалища приводит к его укорочению, что может негативно влиять на сексуальную удовлетворенность и сексуальную функцию.

Авторы систематического обзора ретроспективных исследований низкого качества, в котором оценивали преимущества и недостатки радикальной цистэктомии с сохранением сексуальной функции с созданием ортотопического резервуара у женщин пришли к выводу, что у тщательно отобранных пациентов радикальная цистэктомия с сохранением репродуктивных органов онкологически безопасна и дает более высокие функциональные результаты [285].

Радикальную цистэктомию с сохранением тазовых органов можно также выполнять женщинам пожилого возраста и ослабленным пациенткам, у которых выведены стомы. Уменьшение объема операции способствует сокращению ее длительности, объема кровопотери и более раннему восстановлению функции кишечника [305].

7.4.3.2.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по технике сохранения сексуальной функции у женщин

Резюме по данным литературы	УД
К настоящему времени получены ограниченные данные по радикальной цистэктомии у женщин с сохранением тазовых органов	3

Рекомендации	СР
Не предлагайте радикальную цистэктомию с сохранением тазовых органов женщинам в качестве стандартного лечения ИРМП	Сильная
Женщинам, которые заинтересованы в сохранении сексуальной функции, следует предлагать соответствующую технику цистэктомии, поскольку в большинстве случаев она эффективна	Сильная
Критерии отбора включают: • локализованный рак; • отсутствие опухоли в шейке мочевого пузыря или уретре	Сильная

7.4.4. Лимфаденэктомия: роль и границы

Противоречия в оценке клинической значимости лимфодиссекции связаны с двумя основными аспектами: лечебное вмешательство и/или метод стадирования.

К настоящему времени выполнено два важных аутопсийных исследования радикальной цистэктомии. В первом было показано, что у 215 пациентов с ИРМП и поражением ЛУ частота метастазов в регионарные ЛУ (околопузырные или тазовые) составила 92%, забрюшинные ЛУ – 72%, абдоминальные – 35%. Также выявлена статистически значимая корреляция между поражением ЛУ и сопутствующими отдаленными метастазами ($p < 0,0001$). Примерно у 47% больных определялось поражение ЛУ и отдаленные метастазы, и только у 12% пациентов поражение ЛУ было единственным проявлением метастатического процесса [306].

Второе аутопсийное исследование было направлено на оценку ЛУ при суперрасширенной тазовой лимфодиссекции. Были показаны значительные индивидуальные различия по количеству ЛУ, с вариацией от 10 до 53 [307]. Эти данные демонстрируют ограниченную значимость числа ЛУ как критерия степени лимфодиссекции.

Показано, что регионарные ЛУ включают все тазовые ЛУ ниже уровня бифуркации аорты [308–312]. Исследования по картированию также выявили, что поражение ЛУ выше уровня бифуркации, без поражения более дистально расположенных ЛУ встречается редко [312, 313].

К настоящему времени не установлены границы лимфодиссекции. Стандартная лимфаденэктомия при РМП включает удаление ЛУ вверх до бифуркации общих подвздошных сосудов, при этом медиальной границей выступает мочеточник, и она охватывает внутренние подвздошные, пресакральные, запирательные и наружные подвздошные ЛУ [314]. Расширенная лимфодиссекция включает все ЛУ в области бифуркации аорты, пресакральных и общих подвздошных сосудов медиально до перекреста с мочеточниками. Латеральная граница включает бедренно-половые нервы, нижняя – огибающую подвздошную вену, лакунарную связку и ЛУ Клокета, а также зону, описанную для стандартной лимфодиссекции [314–318]. Суперрасширенная лимфодиссекция идет вверх до уровня нижней брыжеечной артерии [319, 320].

Для того чтобы оценить, как влияет степень лимфодиссекции на онкологические результаты у пациентов с ИРМП клинической стадии N0M0, был проведен систематический анализ литературы, который подробно описан в различных источниках [321]. Из 1692 проанализированных тезисов 19 исследований удовлетворили критериям и были включены в анализ [314–318, 320, 322–324]. В пяти исследованиях, в которых сравнивали расширенную лимфодиссекцию и ее отсутствие, были получены более высокие онкологические результаты в первой группе. В 7 из 12 исследований, сравнивавших (супер)расширенную и ограниченную стандартную лимфодиссекцию, показано превосходство (супер)расширенной лимфодиссекции, по крайней мере в отдельных подгруппах, что соответствует результатам недавно опубликованных метаанализов [335, 336]. В двух исследованиях, проведенных в крупных клиниках, не выявлено различий между расширенной и суперрасширенной лимфодиссекцией [320, 332]. Недавно опубликованы результаты проспективного рандомизированного исследования III фазы, включавшего 401 пациента, с медианой наблюдения 43 месяца [337]. Расширенная лимфодиссекция не давала преимущества по безрецидивной, канцероспецифической и общей выживаемости перед ограниченной лимфодиссекцией (дизайн исследования предполагал абсолютное увеличение пятилетней безрецидивной выживаемости после расширенной лимфодиссекции на 15%). В скором времени ожидаются результаты другого крупного рандомизированного исследования по терапевтическому влиянию степени лимфодиссекции.

Предполагается, что выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость могут коррелировать с числом удаленных ЛУ, хотя не получено данных из рандомизированных клинических исследований о минимальном числе ЛУ, которое необходимо удалить. Тем не менее показатели выживаемости увеличиваются при возрастании числа удаленных ЛУ [338]. Удаление не менее 10 ЛУ считается достаточным для стадирования процесса и коррелирует с общей выживаемостью в ретроспективных исследованиях [339–341]. При отправлении ЛУ в отдельных контейнерах значительно увеличивается количество ЛУ, но это не влияет на число положительных ЛУ, что делает плотность ЛУ недостоверным прогностическим фактором [342]. В заключение, расширенная лимфодиссекция превосходит по терапевтическому влиянию ограниченную лимфодиссекцию, но из-за недостатков методологии исследований нельзя дать четких рекомендаций [139, 321].

7.4.5. Лапароскопическая и робот-ассистированная лапароскопическая цистэктомия

За последнее время опубликованы новые статьи по робот-ассистированной радикальной цистэктомии (РАРЦ), включая рандомизированное исследование [343] с отдельной публикацией онкологических результатов [344] и Кокрейновский обзор, в который включено пять рандомизированных исследований [345].

Учитывая ограниченное количество данных, лапароскопическая и робот-ассистированная радикальная цистэктомия рассматриваются как экспериментальные методы, для которых пока не показано преимущества перед открытой цистэктомией. В большинстве исследований отмечаются неточности в отборе пациентов (возраст, стадия). Учитывая постоянное появление новых публикаций, текст данного раздела и рекомендации будут подвергаться значительным изменениям в ближайшие годы. В последнее время опубликован ряд исследований по РАРЦ, систематический обзор [316], консенсус рабочей группы [317], рандомизированное исследование Мемориального онкологического центра Слоана–Кеттеринга (MSKCC) [318], систематический обзор по онкологическим и функциональным результатам после РАРЦ [319] и ретроспективный анализ по характеру рецидивов после открытой и РАРЦ [320].

Novara и соавт. опубликовали в 2015 г. систематический обзор, включающий 105 исследований по робот-ассистированной радикальной цистэктомии (РАРЦ) [346]. За исключением них 3 публикаций с уровнем доказательности 2b, остальные (n = 102) работы были представлены мнением экспертов (уровень доказательности 4). Среднее время РАРЦ с деривацией мочи составляет 6–7 часов. С ростом числа операций время вмешательства снижается, но остается больше, чем для открытой цистэктомии. Средняя длительность госпитализации после робот-ассистированной операции снижалась со временем и накоплением опыта и была на 1–1,5 дня короче, чем для открытой цистэктомии. Объем кровопотери и частота переливания крови ниже для РАРЦ. Показатели 30-дневных осложнений и летальности сопоставимы для робот-ассистированной и открытой цистэктомии, но после РАРЦ ниже 90-дневная частота осложнений 3-й степени.

Несмотря на низкий уровень доказательности включенных исследований, что является основным ограничением данного обзора, большинство выводов подтверждены в последнем Кокрейновском обзоре, включавшем пять рандомизированных исследований [345]. Время до рецидива, частота положительного хирургического края, осложнений 3–5-й степени и качество жизни после РАРЦ и открытой цистэктомии сопоставимы, но после РАРЦ ниже частота переливания крови. Ограничения исследований не позволяют провести сравнение по другим конечным точкам.

На согласительной конференции в Пасадене (группа экспертов по радикальной цистэктомии, лимфодиссекции и реконструкции мочевых путей) представлены аналогичные выводы, что и в обзоре Novara, выполненном с такой же методологией при анализе той же литературы [347]. Кроме того, эксперты сделали вывод, что РАРЦ имеет более высокую стоимость, хотя она дает эргономические преимущества для хирурга по сравнению с лапароскопической радикальной цистэктомией. Для обеих техник сильными прогностическими факторами результатов являются опыт хирурга и количество операций в клинике. По данным литературы, кривая обучения составляет 20–250 случаев. Однако эксперты согласительной конференции в Пасадене выполнили статистическое моделирование и пришли к выводу, что для достижения необходимого опыта в РАРЦ достаточно 30 операций. Они также подчеркивают, что в сложных случаях (высокий индекс массы тела, ХТ, ЛТ или операции на малом тазу в анамнезе, стадия Т4, большой объем опухоли или поражение ЛУ) РАРЦ должна выполняться только опытными хирургами. В небольшом ретроспективном исследовании подтверждена безопасность выполнения РАРЦ после ЛТ [348]. При выполнении робот-ассистированной цистэктомии в экспертных центрах ЛТ в анамнезе не влияет на показатели 90-дневных осложнений (серьезных).

В первом рандомизированном исследовании с достаточной статистической мощностью, в котором сравнивали открытую (n = 58) и робот-ассистированную цистэктомию (n = 60) с открытой деривацией мочи, основным оцениваемым критерием было преимущество в частоте осложнений 2–5-й степени в течение 90 дней для РАРЦ [344]. Общая частота рецидива, канцероспецифическая и общая выживаемость были сравнимы между группами. При открытой цистэктомии описано увеличение количество локализаций метастазов при первом рецидиве (ОР 2,2, ДИ 0,96–5,12), а после РАРЦ выше частота местного рецидива/рецидива в брюшной полости (ОР 0,34, ДИ 0,12–0,93). При этом исследование Bochner и соавт. не имело статистической мощности для выявления различия в частоте метастазов. Jancke и соавт. опубликовали данные о восьми пациентах с имплантационными метастазами (в дополнение к другим локализациям метастазов), что свидетельствует о недооценке локализаций отдаленных метастазов после РАРЦ, что реже наблюдается после открытой цистэктомии [349].

Опубликованы результаты самого крупного рандомизированного исследования RAZOR [343], в котором показано, что РАРЦ не уступает открытой цистэктомии по двухлетней ВБП (72,3 и 71,6%), частоте осложнений (67 и 69%) и качеству жизни. В большинстве проанализированных исследований, включая RAZOR, проводилась экстракорпоральная реконструкция. Hussein и соавт. при ретроспективном сравнении экстракорпоральной (n = 1031) и интракорпоральной реконструкции (n = 1094)

показали, что второй вариант занимает меньше времени, реже требует переливания крови, но чаще сопровождается осложнениями высокой степени, хотя со временем показатели снижаются [350].

Хотя интракорпоральное создание ортотопического резервуара является очень сложным этапом РАРЦ [351], выбор типа деривации мочи, а также форма и функциональные результаты не должны зависеть от хирургического доступа.

При анализе лапароскопической радикальной цистэктомии авторы пришли к тем же выводам, что и по РАРЦ [351]. Обзор включал 16 исследований. По сравнению с открытой цистэктомией лапароскопическая операция занимает больше времени, связана с более низкой частотой осложнений, переливания крови, применения анальгетиков, объемом кровопотери и длительностью госпитализации. Однако анализ ограничен недостатками включенных исследований. Хотя в нем показаны более высокие онкологические показатели, в самом крупном исследовании по лапароскопической цистэктомии, проведенном к настоящему времени, они сравнимы с открытой цистэктомией [351].

В небольшом одноцентровом исследовании CORAL сравнивали открытую (n = 20), робот-ассистированную (n = 20) и лапароскопическую (n = 19) цистэктомию [352]. Частота 30-дневных осложнений была статистически значимо выше в группе открытой цистэктомии (70%), чем в группе лапароскопической (26%). Показатели 90-дневных осложнений по шкале Clavien не отличались между группами. Ограничения исследования включали небольшое количество пациентов, выполнение операции тремя разными, хотя и опытными хирургами и возможность перехода между группами.

7.4.5.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лапароскопической/робот-ассистированной радикальной цистэктомии

Резюме по данным литературы	**УД**
По сравнению с открытой радикальной цистэктомией РАРЦ занимает больше времени (1–1,5 часа) и требует больше расходов, но связана с более короткой госпитализацией (1–1,5 дня) и низкой кровопотерей	1
В исследованиях по РАРЦ выявлены значительные неточности в отборе стадии по сравнению с открытой радикальной цистэктомией	1
РАРЦ имеет более низкую частоту осложнений 3-й степени через 90 дней	2
Робот-ассистированная цистэктомия и открытая цистэктомия не отличаются по большинству конечных точек, если они описываются, включая промежуточные онкологические показатели и качество жизни	2
Основными прогностическими факторами результатов робот-ассистированной и открытой цистэктомии являются опыт хирурга и количество операций в клинике, но не метод операции	2
В настоящее время нет единого мнения о том, как определять трудных пациентов и опытных робот-ассистированных хирургов	3
Формирование ортотопического мочевого пузыря после РАРЦ проводится недостаточно часто, и в настоящее время необходимо изучать функциональные результаты созданного полностью интракорпорально ортотопического резервуара	4

Рекомендации	**СР**
Информируйте пациентов о преимуществах и недостатках открытой и робот-ассистированной радикальной цистэктомии, чтобы выбрать оптимальный метод	Сильная
Выбирайте опытные центры, а не специфические техники выполнения робот-ассистированной и открытой цистэктомии	Сильная

7.4.6. Методы деривации мочи после радикальной цистэктомии

С анатомической точки зрения после выполнения цистэктомии существует три альтернативных подхода:

- наружное отведение на переднюю брюшную стенку (уретерокутанеостомия), подвздошно-кишечный или толстокишечный резервуар и различные формы континентного резервуара;
- отведение через мочеиспускательный канал, которое включает различные варианты гастроинтестинальных резервуаров, соединяемых с уретрой, ортотопическое отведение мочи (ортотопический мочевой пузырь, ортотопическая замена мочевого пузыря);
- отведение мочи в прямую или сигмовидную кишку, например уретеро(илео)ректостомия.

Для осуществления реконструкции мочевыводящих путей используют различные сегменты пищеварительного тракта, в том числе желудок, подвздошную, толстую кишку и аппендикс [353]. В ряде исследований сравнивали некоторые аспекты качества жизни при различных способах отведения мочи, такие как сексуальная функция, удержание мочи и внешний вид. Тем не менее необходимо провести дальнейшие исследования, посвященные изучению предоперационной стадии опухоли и функционального статуса, социально-экономического статуса и времени до выполнения операции.

7.4.6.1. Отбор пациентов и подготовка к операции

Шкала ASA валидирована для оценки риска послеоперационных осложнений до вмешательства. При РМП показатель шкалы ASA ≥ 3 баллов коррелирует с серьезными осложнениями [139, 354], особенно связанными с типом отведения мочи (табл. 7.4) [355]. Тем не менее шкала ASA не является шкалой сопутствующих заболеваний и ее не следует использовать с этой целью.

Таблица 7.4. Шкала ASA [356, 357]

ASA	
1	Отсутствие органической патологии или пациенты с локализованным патологическим процессом, который не вызывает системных нарушений или осложнений
2	Диагностированные системные заболевания умеренной степени, вызванные состояниями, которые необходимо лечить или проводить операцию или которые вызваны другими патологическими процессами
3	Тяжелые системные расстройства по любой причине или причинам. Абсолютную степень тяжести установить невозможно, поскольку это зависит от клинической ситуации.
4	Крайне тяжелые системные расстройства, которые уже могут угрожать жизни, вне зависимости от типа лечения. Из-за длительности течения или характера уже выявляются необратимые изменения
5	Умирающие пациенты, которые не смогут прожить более 24 часов с или без операции

При консультировании пациентов необходимо предлагать на выбор формирование ортотопического резервуара и подвздошного кондуита, кроме случаев, когда реконструктивные вмешательства несут слишком высокий риск (вследствие сопутствующих заболеваний и возраста).

Выявление инвазивной опухоли уретры перед цистэктомией или положительный край уретры на исследовании замороженных срезов требует уретрэктомии и исключает формирование ортотопического мочевого пузыря. При наличии показаний исследование замороженных срезов у мужчин (карцинома in situ, распространение опухоли в простатический отдел уретры) включает оценку органокомплекса «мочевой пузырь – предстательная железа» немного дистальнее семенного бугорка, а у женщин – нижнюю границу шейки мочевого пузыря. Наличие неинвазивного рака простатического отдела уретры или поражение шейки мочевого пузыря не исключает выполнения ортотопического замещения мочевого пузыря при условии регулярного проведения цистоскопии и цитологического исследования мочи [358].

При поражении ЛУ в случае стадии N1 (метастазы в одном ЛУ малого таза) можно выполнить формирование ортотопического резервуара, однако он противопоказан при стадии N2 и N3 [283].

Онкологические результаты при создании ортотопического мочевого пузыря или кондуитной деривации мочи сопоставимы по частоте местного или отдаленного рецидива, но вторичные опухоли уретры после формирования ортотопического резервуара встречаются реже по сравнению с кондуитами или кожной континентной деривацией мочи [359].

Для проведения цистэктомии необходимо выполнение точно таких же подготовительных процедур, как и при других операциях на органах таза и брюшной полости. В случае использования для отведения мочи участков желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) следует прежде всего определить их длину/размер и патофизиологические свойства при накоплении мочи [360]. Несмотря на осуществление резекции ЖКТ и наложение анастомоза, перед операцией не обязательно проводить очищение кишечника [361]. Более того, время восстановления ЖКТ удается сократить благодаря ранней мобилизации и приему пищи, а также стимуляции ЖКТ при помощи метоклопрамида и жевательной резинки [362]. У пациентов, которым проводится лечение по протоколу «fast track»/ERAS (раннее восстановление после операции), выше показатели эмоционального и физического самочувствия, у них реже наблюдаются проблемы с заживлением раны, фебрильная температура и тромбоз [363].

Краеугольным камнем протокола ERAS является купирование болевого синдрома в послеоперационном периоде, которое включает значительное снижение введения опиатов; их используют преимущественно при некупируемой боли. Вместо пациент-контролируемой анальгезии и эпидурального введения опиатов большинство больных получают высокие дозы ацетаминофена и/или кеторолака, начиная с самой операции. Хотя пациенты в протоколе ERAS отмечают более интенсивную боль, чем при стандартном протоколе (показатель визуальной аналоговой шкалы 3,1 и 1,1 балла, $p < 0,001$), частота динамической непроходимости в послеоперационном периоде снижается с 22 до 7,3% ($p = 0,003$) [364].

В многоцентровом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании показано, что у пациентов, получавших алвимопан, антагонист μ-опиатных рецепторов периферического

действия, быстрее восстанавливается функция кишечника по сравнению с больными в группе плацебо [365]. Однако данный препарат еще не зарегистрирован в Европе.

В рамках протокола ERAS можно проводить профилактику тромбоэмболических осложнений. По данным одноцентрового нерандомизированного исследования, эноксапарин в течение 28 дней статистически значимо снижает 30-дневную частоту венозной тромбоэмболии [366]. По данным анализа онкологического реестра Онтарио, включавшего 4205 пациентов после радикальной цистэктомии, частота венозной тромбоэмболии выше у пациентов, получавших неоадъювантную ХТ (n = 1084; 12 и 8%; p = 0,002) [367, 368].

Пациентов, которым проводится операция по континентному отведению мочи, необходимо побуждать к изучению информации о методе отведения и обучать практическому использованию этого метода. Противопоказаниями к применению более сложных способов деривации мочи служат:

- тяжелые неврологические и психические расстройства;
- небольшая ожидаемая продолжительность жизни;
- нарушения функции печени или почек;
- переходно-клеточный рака края мочеиспускательного канала или других краев резекции.

Относительными противопоказаниями, специфичными для создания ортотопического мочевого пузыря, считается получение высоких доз предоперационной ЛТ, сложные стриктуры уретры и тяжелое недержание мочи, связанное с несостоятельностью сфинктера [369].

7.4.6.2. Различные типы деривации мочи

Радикальная цистэктомия и деривация мочи представляют собой два этапа одной операции. Однако в литературе практически всегда описываются осложнения цистэктомии, при этом игнорируется тот факт, что большинство осложнений связаны непосредственно с деривацией мочи [370]. Возраст сам по себе не является критерием для отбора больных на ортотопическую деривацию [369, 371]. Сопутствующие заболевания, функция сердечно-сосудистой и дыхательной системы и когнитивная функция относятся к важным факторам, наряду с социальной поддержкой пациента и его предпочтениями.

Возраст > 80 лет часто рассматривается как порог, после которого не рекомендуется формировать ортотопический мочевой пузырь. Однако биологический возраст не является строгим противопоказанием. В большинстве крупных серий из опытных центров частота ортотопического замещения мочевого пузыря у мужчин составляет до 80%, у женщин – до 50% [372–375]. При этом к настоящему времени не проводилось рандомизированных исследований, в которых бы сравнивали подвздошные кондуиты, ортотопический мочевой пузырь и континентную кожную деривацию.

Недавно в ретроспективном исследовании (n = 1383) показан сопоставимый риск снижения рассчитанной СКФ после создания подвздошного кондуита и ортотопического резервуара у пациентов с исходной хронической болезнью почек стадии 2 (СКФ 60–89 мл/мин/1,73 м2) или 3а (СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м2) [376]. Возраст и стриктура анастомоза коррелируют со снижением СКФ.

7.4.6.2.1. Уретерокутанеостомия

Выведение мочеточников на переднюю брюшную стенку – наиболее простой способ наружного отведения. Уретерокутанеостомия занимает меньше времени, реже вызывает осложнения, после нее ниже длительность пребывания в палате интенсивной терапии и госпитализации, чем после деривации мочи с формированием подвздошного кондуита [377]. По этой причине у пожилых пациентов или при наличии сопутствующих заболеваний в случае, если показана суправезикальная деривация, уретерокутанеостомия является методом выбора [378, 379]. При оценке качества жизни по индексу Bladder Cancer Index у пациентов с подвздошно-кишечным кондуитом и уретерокутанеостомией сопоставимы показатели функции мочеиспускания и обеспокоенности [377]. При этом в других работах показано, что у тщательно отобранных пациентов пожилого возраста можно использовать другие варианты «сухой» и «влажной» деривации мочи, включая создание ортотопического резервуара [380].

Технически на кожу можно вывести один мочеточник, с которым соединяют второй мочеточник «конец в бок» (трансуретероуретерокутанеостомия) или напрямую оба мочеточника. Из-за небольшого диаметра мочеточников после уретерокутанеостомии чаще развиваются стриктуры, чем после кишечных стом [378].

В ретроспективном многоцентровом исследовании периоперационных осложнений сравнивали кишечную деривацию мочи и уретерокутанеостомию. В группе уретерокутанеостомии пациенты были старше, с более высоким показателем шкалы ASA, но более низким показателем шкалы Чарльсона (4,2 и 5,6, p < 0,001) [381].

Несмотря на небольшое число доступных сравнительных данных, на основании более ранних результатов и клинического опыта можно предположить более частое развитие стриктур на уров-

не кожи и восходящую инфекцию мочевыводящих путей после уретерокутанеостомии. В ретроспективном исследовании, в котором сравнивали различные формы кишечной деривации мочи, при создании подвздошно-кишечного резервуара частота поздних осложнений была ниже по сравнению с континентным абдоминальным резервуаром или ортотопическим мочевым пузырем [382].

7.4.6.2.2. Подвздошно-кишечный резервуар

Формирование подвздошно-кишечного резервуара – это метод с хорошо известными предсказуемыми результатами. Тем не менее практически у 48% больных развиваются ранние осложнения, включающие инфекции мочевыводящих путей, пиелонефрит, несостоятельность анастомоза, наложенного между мочеточником и подвздошной кишкой, стенозы [382]. Среди наиболее частых поздних осложнений выделяют осложнения со стороны анастомоза (до 24% случаев), а также функциональные и морфологические изменения верхних мочевыводящих путей (до 30% случаев) [383-385]. В Бернском исследовании 131 больного с наблюдением не менее пяти лет (медиана наблюдения – 98 месяцев) при увеличении периода наблюдения отмечалось повышение частоты осложнений [386]: она увеличилась с 45% на пятом году наблюдения до 94% при наблюдении в течение > 15 лет. В последней группе у 50 и 38% больных выявлены изменения мочевыводящих путей и мочекаменная болезнь соответственно.

7.4.6.2.3. Отведение мочи посредством формирования сухой уростомы

Низкое давление в выделенном подвздошно-кишечном резервуаре можно использовать при отведении мочи на кожу методом самостоятельной катетеризации; также описаны желудочные, илеоцекальные резервуары и резервуары из сигмовидной кишки [387–389]. Кроме того, возможно применение различных антирефлюксных методов [390]. У большинства пациентов резервуары нормально функционируют днем, в ночное время способность к удержанию мочи сохранена у 93% [391]. При ретроспективном анализе данных более чем 800 больных стеноз анастомоза развился у 23,5% пациентов при использовании аппендикулостомы и у 15% – с втягивающимся выводящим подвздошно-кишечным соском [391]. Формирование конкрементов в резервуаре наблюдалось у 10% больных [390–392]. В небольшой группе женщин, которым ранее проводилась ЛТ, недержание мочи и стеноз стомы развились в 18% случаев (8 из 44) [393].

7.4.6.2.4. Мочеточнико-толстокишечная деривация

Наиболее старым и распространенным методом уретеротолстокишечного отведения мочи считается создание рефлюксного (в дальнейшем предложен антирефлюксный) соединения мочеточников и целостного ректосигмоидного сегмента – уретеро(ректо)сигмостомия [394, 395]. В связи с высоким риском развития инфекций мочевыводящих путей и рака сигмовидной кишки большинство показаний к выполнению данной процедуры устарело [359, 396]. Частая дефекация и императивное недержание являются дополнительными осложнениями данного метода отведения мочи. Однако возникновения этих осложнений можно избежать при интерпозиции сегмента подвздошной кишки между мочеточниками и сигмовидной кишкой, что приводит к увеличению вместимости и полному исключению прямого контакта уротелия и слизистой оболочки толстой кишки, а также кала с мочой [397].

7.4.4.2.5. Создание ортотопического резервуара

Ортотопическое замещение мочевого пузыря в настоящее время считается наиболее применяемым методом деривации мочи как у мужчин, так и у женщин. В современных работах сообщается о безопасности и удовлетворительных отдаленных результатах данного метода. В некоторых крупных клиниках этот метод стал стандартом деривации мочи у большинства больных, которым проводится цистэктомия [222, 279, 369]. Тем не менее его редко выполняют у пожилых пациентов (> 80 лет), даже в высокоспециализированных центрах [398, 399]. В качестве сегмента пищеварительного тракта для замещения мочевого пузыря чаще применяют терминальный отдел подвздошной кишки, а опыт использования толстой кишки, включая слепую и сигмовидную кишку, значительно меньше [279]. Опорожнение резервуара, анастомозированного с уретрой, требует напряжения мышц брюшного пресса, кишечной перистальтики и релаксации сфинктера. Ранние и поздние осложнения развиваются у 22% больных [400, 401]. В исследованиях, содержащих анализ данных 1054 и 1300 пациентов [369, 402], поздние осложнения включали дневное и ночное недержание мочи (8–10 и 20–30% соответственно), стеноз анастомоза между кишкой и мочеточником (3–18%), метаболические расстройства и дефицит витамина B12. В исследовании, в котором сравнивали контроль опухолевого заболевания и частоту рецидивов у пациентов с ортотопическим мочевым пузырем и больных с резервуарами, не выявлено различий в канцероспецифической выживаемости между группами после поправки на стадию опухоли [403]. Рецидивы в уретре встречаются редко (1,5–7% случаев не-

зависимо от пола) [369, 404]. Эти результаты показывают, что создание ортотопического резервуара не влияет на онкологические результаты цистэктомии как у мужчин, так и у женщин. Улучшение качества жизни при сравнении с неконтинентными методами отведения мочи остается спорным вопросом [405, 406].

Описаны разнообразные методы профилактики рефлюкса мочи в верхние отделы мочевыводящих путей. К ним относят создание простого изоперистальтического туннеля, инвагинацию подвздошной кишки, субсерозную имплантацию насадки в подвздошно-кишечный сегмент, которая постепенно сужается, и прямую подслизистую или субсерозную имплантацию мочеточников [390, 401]. Согласно отдаленным результатам, применение любого из этих методов позволяет избежать развития рефлюкса.

Тщательное исследование шейки мочевого пузыря перед радикальной цистэктомией имеет важное значение для пациенток, которым планируется формирование ортотопического резервуара [407]. Частота поражения уретры у женщин, которым проводится радикальная цистэктомия, составляет 12–16% [408]. Локализация первичной опухоли в шейке мочевого пузыря сильно коррелирует с сопутствующим раком уретры. Кроме того, при поражении уретры повышен риск местнораспространенного процесса и поражения ЛУ [409].

В настоящее время невозможно дать рекомендации по какому-либо типу деривации мочи. Однако во многих центрах предпочитают создание подвздошно-кишечного ортотопического мочевого пузыря и подвздошно-кишечного резервуара, в зависимости от клинического опыта [410, 411]. У отдельных пациентов выполнение уретерокутанеостомы – хирургически наиболее легко осуществимый тип отведения мочи (УД: 3). Рекомендации по радикальной цистэктомии и методам деривации мочи приведены в разделе 7.5.

7.4.5. Осложнения и смертность

В трех исследованиях с длительным наблюдением и одном когортном исследовании показатели периоперационной смертности составили 1,2–3,2% через 30 дней и 2,3–8,0% через 90 дней [222, 370, 372, 412, 413]. В крупных одноцентровых сериях у 58% больных развивались ранние осложнения (в течение трех месяцев после операции) [370]. Поздние осложнения обычно связаны с типом отведения мочи (см. выше) [373, 414]. Ранние осложнения радикальной цистэктомии при неинвазивном РМП (при высоком риске прогрессирования) сопоставимы по характеру и частоте с осложнениями радикальной цистэктомии, выполненной по поводу ИРМП [415]. В целом частота развития осложнений и (периоперационной) смертности ниже у хирургов, обладающих большим опытом проведения подобных операций, и в соответствующих клиниках [412, 416–420].

Таблица 7.6. Лечение осложнений ортотопического мочевого пузыря (30–64%) [421]

Система Clavien		**Осложнения**	**Лечение**
Степень I	Любое отклонение от нормального течения послеоперационного периода, без необходимости фармакологических, хирургических, эндоскопических или интервенционных рентгенологических вмешательств. Допустимые препараты включают следующее: противорвотные, антипиретики, анальгетики, диуретики и электролиты, а также применяется физиотерапия. Кроме того, эта степень включает раневую инфекцию, купированную «у постели больного».	**Ранние осложнения**	
		Послеоперационный парез кишечника	Назогастральный зонд (обычно удаляется на 1-й день) Жевательная резинка Избежать избыточного приема жидкости и гиповолемии (провоцирует снижение перфузии внутренних органов)
		Тошнота и рвота в послеоперационном периоде	Противорвотные препараты (снижение применения опиатов) Назогастральный зонд
		Инфекция мочевыводящих путей	Антибактериальная терапия, сохранение мочеточниковых катетеров Проверка 3 дренажей (мочеточников и резервуара)
		Неадекватная работа мочеточникового катетера	Введение 5 мл физиологического раствора для избегания обструкции Усиление инфузии для увеличения диуреза
		Подтекание мочи в брюшную полость (в зоне анастомоза)	Проверка дренажей и наблюдение

Степень I	Любое отклонение от нормального течения послеоперационного периода, без необходимости фармакологических, хирургических, эндоскопических или интервенционных рентгенологических вмешательств. Допустимые препараты включают следующее: противорвотные, антипиретики, анальгетики, диуретики и электролиты, а также применяется физиотерапия. Кроме того, эта степень включает раневую инфекцию, купированную «у постели больного»	**Ранние осложнения**	
		Анемия, хорошо переносится	Медикаментозное лечение (препараты железа)
		Поздние осложнения	
		Лимфоцеле, не вызывающее обструкцию	Наблюдение
		Слизистые пробки	Кашель Постоянный катетер для разрешения обструкции
		Недержание мочи	Анализы мочи (инфекция), УЗИ (объем остаточной мочи) Физиотерапия
		Задержка мочи	Дренирование и обучение самокатетеризации
Степень II	Требуется применение препаратов, помимо перечисленных для степени I. В эту группу включены гемотрансфузии и полное парентеральное питание	Анемия плохо переносится или при наличии в анамнезе инфаркта миокарда	Переливание крови[1,2]
		Тромбоэмболия легочной артерии	Препараты гепарина[3]
		Пиелонефрит	Антибактериальная терапия и оценка дренирования верхних мочевых путей (нефростомия при необходимости)
		Нарушение сознания или неврологические расстройства	Нейролептики и отмена опиатов
Степень III	Необходимы хирургические, эндоскопические или интервенционные рентгенологические вмешательства	Миграция уретрального катетера	Установка уретрального катетера по проводнику
		Стриктура анастомоза (7%)	Дренирование верхних мочевых путей (мочеточниковый катетер или нефростома)
		Мочеточниковый рефлюкс	Если бессимптомный – наблюдение
IIIa	Вмешательство без общей анестезии	Лимфоцеле, вызывающее обструкцию	Чрескожное дренирование или интраоперационная марсупилизация (степень III)
IIIb	Вмешательство под общей анестезией	Несостоятельность анастомоза подвздошной кишки	Илеостома как можно раньше
		Эвисцерация	Экстренное хирургическое вмешательство
		Лимфоцеле, вызывающее обструкцию	Хирургическое лечение (марсупиализация)
Степень IV	Угрожающие жизни осложнения (включая осложнения со стороны ЦНС: кровоизлияние в головной мозг, ишемический инсульт, субарахноидальное кровотечение, за исключением транзиторной ишемической атаки), которые требуют интенсивного лечения в реанимационной палате	Некроз прямой кишки	Колостома
		Разрыв ортотопического резервуара	Нефростомия и постоянный катетер/ревизия и восстановление резервуара
		Тяжелый сепсис	Антибактериальная терапия и контроль над всеми дренажами; КТ в реанимационной палате

IVa	Нарушение функции одного органа (включая необходимость диализа)	Необструктивная почечная недостаточность	Бикарбонаты/этиотропная терапия
IVb	Полиорганная недостаточность	Обструктивный пиелонефрит и септицемия	Нефростома и антибактериальная терапия
Степень V	Смерть пациента		
Индекс «d»	Если пациент страдает от осложнения на момент выписки, к соответствующей степени осложнения добавляется индекс «d» (disability – нарушение функции). Он показывает необходимость наблюдения для полной оценки осложнения		

[1] В недавно проведенном систематическом обзоре показано, что переливание крови в периоперационном периоде при радикальной цистэктомии коррелирует с повышением смертности по всем причинам заболевания, канцероспецифической смертностью и рецидивом РМП. Авторы выдвинули гипотезу, что это может быть связано с иммуносупрессивным влиянием переливания крови. Чужеродные антигены в переливаемой крови вызывают иммуносупрессию, которая может приводить к распространению опухолевых клеток, росту опухоли и снижению выживаемости у онкологических больных с иммунодефицитом. В качестве других возможных причин указаны инфекционные осложнения в послеоперационном периоде и несовместимость крови [389]. Buchner и соавт. получили аналогичные результаты в ретроспективном исследовании. Показатели пятилетней канцероспецифической выживаемости снижаются при проведении гемотрансфузии интраоперационно (с 67 до 48%) или в послеоперационном периоде (с 63 до 48%) [423].

[2] Интраоперационная инфузия транексамовой кислоты позволяет снизить частоту переливания крови с 57,7 до 31,1%. Это не сопровождается повышением риска венозной тромбоэмболии [424].

[3] Hammond и соавт. проанализировали 20 762 случая венозной тромбоэмболии после обширных операций и обнаружили, что цистэктомия занимает второе место среди всех онкологических вмешательств [425]. После цистэктомии рекомендуется проводить профилактику низкомолекулярными гепаринами в течение 30 дней. Индекс массы тела > 30 и иной гистологический тип, кроме переходно-клеточного, независимо коррелируют с венозной тромбоэмболией после цистэктомии. В таких случаях показана расширенная профилактика в течение 90 дней [426].

7.4.6. Выживаемость

При анализе многоцентровой базы данных, включавшей 888 больных, которым проводилась цистэктомия по поводу РМП, пятилетняя безрецидивная выживаемость и выживаемость, связанная с заболеванием, составили 58 и 66% соответственно [427]. Внешняя валидация послеоперационных номограмм для определения канцероспецифической смертности показала схожие результаты, с пятилетними показателями канцероспецифической выживаемости 62% [428].

В крупном одноцентровом исследовании, посвященном анализу данных 1054 больных, пятилетняя безрецидивная и общая выживаемость составили 68 и 66%, а десятилетняя – 60 и 43% соответственно [199]. Пятилетняя безрецидивная выживаемость у пациентов с поражением ЛУ была значительно ниже и составила 34–43% [198, 429]. Еще в одном хирургическом исследовании пятилетняя безрецидивная выживаемость больных с опухолями pT1 составила 76%, pT2 – 74%, pT3 – 52% и pT4 – 36% [199].

Анализ тенденций показателей пятилетней выживаемости и смертности от РМП в США за период с 1973 по 2009 г., включавший 148 315 пациентов, показал увеличение пятилетней выживаемости при поправке на стадию для всех стадий, за исключением метастатического РМП [430].

7.4.7. Влияние количества операций в отделении и опыта хирурга на результаты лечения

В систематический обзор «Влияние ежегодного количества операций в отделении и опыта хирурга на периоперационные результаты и отдаленные онкологические результаты при РМП» [431] включено 40 ретроспективных, когортных исследований (n = 560 000). В 20 исследованиях описано только количество операций в отделении, в шести исследованиях – только опыт хирурга, а в 12 исследованиях приводятся оба показателя. Согласно результатам систематического обзора, чем больше выполняется операций в отделении, тем ниже госпитальная, 30- и 90-дневная смертность. Аналогичная тенденция показана для положительного хирургического края, плотности ЛУ, частоты создания ортотопического резервуара и осложнений. По опыту хирурга доступно меньше данных, и, по всей видимости, количество операций в отделении является основным прогностическим фактором результатов цистэктомии. Несмотря на низкое качество данных, результаты свидетельствуют о том, что выполнение более десяти радикальных цистэктомий в год снижает 30- и 90-дневную смертность, а при проведении более двадцати операций в год данные показатели снижаются еще сильнее.

7.4.8. Резюме по данным литературы и рекомендации по радикальной цистэктомии и отведению мочи

Резюме по данным литературы	**УД**
При МРМП рекомендуется выполнять радикальную цистэктомию в качестве метода выбора	3
Больший опыт проведения подобных операций уменьшает риск развития осложнений и смертность после выполнения цистэктомии	3
Радикальная цистэктомия включает удаление регионарных ЛУ	3
Получены данные, показывающие, что расширенная лимфодиссекция (по сравнению со стандартной или ограниченной) улучшает выживаемость после радикальной цистэктомии	3
При выполнении радикальной цистэктомии не следует удалять весь мочеиспускательный канал во всех случаях, независимо от пола, поскольку в дальнейшем он будет необходим для создания нового мочевого пузыря. Для деривации мочи стандартно используют сегменты терминального отдела подвздошной и толстой кишки	3
Выбор метода деривации мочи не влияет на онкологические результаты операции	3
Проведение лапароскопической или робот-ассистированной цистэктомии возможно, однако эти методы остаются экспериментальными. Стандартом лечения остается открытая радикальная цистэктомия	3
Пациентам с ИРМП в возрасте > 80 лет можно предлагать цистэктомию в качестве варианта лечения	3
Длительная профилактика статистически значимо снижает риск венозной тромбоэмболии после радикальной цистэктомии	3
На хирургические результаты влияют сопутствующие заболевания, возраст пациента, предыдущее лечение РМП или других заболеваний тазовых органов, опыт оперирующего хирурга и число выполняемых цистэктомий в центре, а также тип деривации мочи	2
Хирургические осложнения цистэктомии и деривации мочи необходимо описывать по стандартной системе. В настоящее время самая адаптированная классификация осложнения после цистэктомии – система Clavien	2
В настоящее время не получено убедительных данных по оптимальным границам лимфодиссекции	2a

Рекомендации	**СР**
Задержка в выполнении цистэктомии более трех месяцев повышает риск прогрессирования и канцероспецифической смертности	Сильная
Необходимо выполнять более десяти, а лучше более двадцати радикальных цистэктомий в отделении в год	Сильная
До выполнения цистэктомии следует обсудить с пациентом преимущества и риски всех возможных альтернативных методов, заключительное решение должно быть принято на основании беседы между больным и хирургом	Сильная
При распространении опухоли на уретру и на уровне выделения уретры не показано создание ортотопического мочевого пузыря	Сильная
Очищение кишечника перед операцией проводить необязательно; на восстановление кишечника требуется меньше времени благодаря использованию «ускоренной» методики	Сильная
После радикальной цистэктомии показана фармакологическая профилактика венозной тромбоэмболии на протяжении 4 недель, например низкомолекулярными гепаринами, начиная с первого послеоперационного дня	Сильная
Выполнение радикальной цистэктомии показано больным с опухолями T2-T4a, N0, M0 и неинвазивными опухолями мочевого пузыря с высоким риском прогрессирования	Сильная
Лимфодиссекция должна быть интегральной частью цистэктомии	Сильная
При наличии положительного края резекции необходимо удалять уретру	Сильная

*7.4.9. Консенсус EAU-ESMO по лечению поздних стадий и редких гистологических типов рака мочевого пузыря [5, 6]**

Положение консенсуса
Кандидатов на радикальное лечение, включая цистэктомию или мультимодальную терапию, должны консультировать как минимум онколог, уролог и сторонний специалист, например обученная медсестра
При инвазивном плоскоклеточном раке мочевого пузыря без других гистологических вариантов показана первичная радикальная цистэктомия с лимфодиссекцией
При инвазивной аденокарциноме мочевого пузыря без других гистологических вариантов показана первичная радикальная цистэктомия с лимфодиссекцией.
При переходно-клеточном раке мочевого пузыря с микропапиллярной гистологией стадии T1 высокой степени злокачественности показана ранняя радикальная цистэктомия с лимфодиссекцией

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

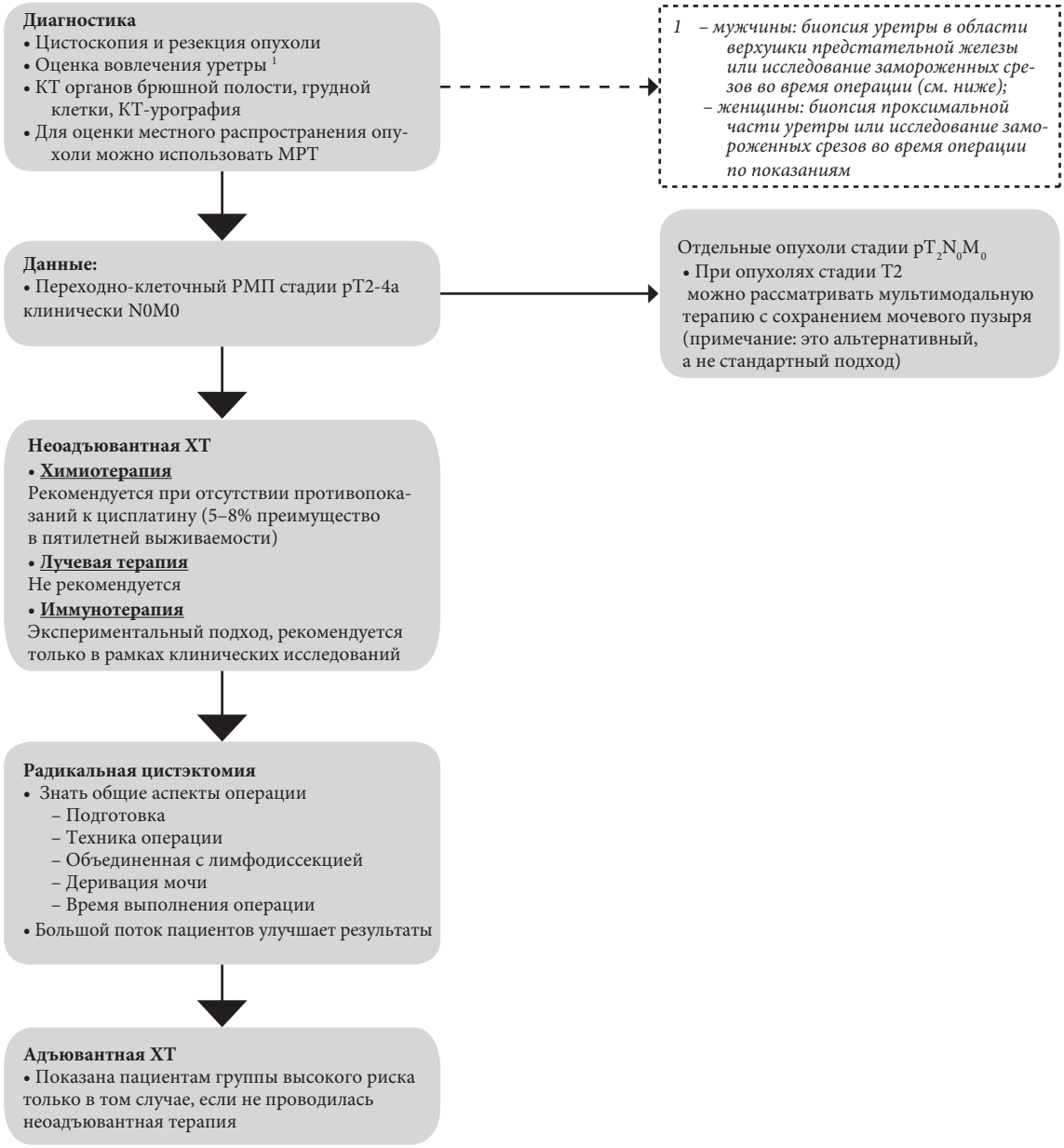


Рис. 7.1. Блок-схема по лечению уротелиального РМП стадии T2-T4a N0M0

7.5. Неоперабельные опухоли

7.5.1. Паллиативная цистэктомия при инвазивном раке мочевого пузыря

Неоперабельные местнораспространенные опухоли (стадия T4b, прорастание костей таза или брюшной стенки) могут сопровождаться рядом симптомов, приводящих к общему истощению, включая кровотечение, боль, дизурические расстройства и затруднение мочеиспускания. Таким больным показано паллиативное лечение, например ЛТ. Наиболее агрессивным методом лечения служит выполнение цистэктомии с деривацией мочи, которая сопровождается высокой частотой развития осложнений, поэтому его следует применять только при отсутствии других методов [432–434].

Местнораспространенный ИРМП может приводить к обструкции мочеточника, связанной с комбинированием механической блокады опухолью и распространением ее на устья мочеточников, что препятствует его перистальтике. В исследовании, включавшем 61 пациента с РМП и постренальной уремией, в 23 случаях опухоль была неоперабельной и для устранения обструкции больным устанавливали нефростомы [435]. Другим десяти пациентам была выполнена цистэктомия, но в течение первого года наблюдения во всех случаях отмечалось развитие местного рецидива. В другом небольшом исследовании (n = 20) показано, что цистэктомия в лечении пациентов с опухолями T4 технически выполнима и характеризуется приемлемым уровнем развития осложнений и смертности, связанных с лечением [436].

7.5.1.1. Резюме по данным литературы и рекомендации

Рекомендации	СР
Для пациентов с неоперабельными местнораспространенными опухолями (T4b) выполнение радикальной цистэктомии является вариантом паллиативного лечения	Слабая
Показания к выполнению паллиативной цистэктомии определяются наличием симптомов	Слабая

*7.5.2. Консенсус EAU-ESMO по лечению поздних стадий и редких гистологических типов рака мочевого пузыря [5, 6]**

Положение консенсуса
Химиолучевая терапия снижает риск местного прогрессирования при неоперабельных местнораспространенных опухолях.
Пациентам с РМП клинической стадии T4 или N+ (местные ЛУ) можно предлагать радикальную химиолучевую терапию, при этом учитывая, что она носит скорее паллиативный характер.

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

7.5.2. Поддерживающая терапия

7.5.2.1. Обструкция верхних мочевыводящих путей

Установка нефростомы с одной стороны (лучше функционирующей почки) или двусторонние нефростомы – это наиболее простой способ разрешения обструкции верхних мочевыводящих путей, но пациентам нефростомы доставляют неудобства, и они предпочитают стентирование мочеточника. Однако в ряде случаев установить стенты затруднительно и их необходимо периодически менять. Кроме того, существует риск обструкции или миграции стента. Другое возможное решение – это деривация мочи с паллиативной цистэктомией или без нее.

7.5.2.2. Кровотечение и боль

В случае кровотечения необходимо прежде всего исключить нарушения коагуляции и узнать у больного, не получает ли он антикоагулянты. При тотальном поражении мочевого пузыря или при кровотечении из опухоли трансуретральная коагуляция (лазерная) может быть затруднительной. В таких случаях эффективны внутрипузырные инстилляции 1% раствором нитрата серебра или 1–2% алюма [437]. Их можно проводить без анестезии. Инстилляция формалина (2,5–4% в течение 30 минут) являются более агрессивным и болезненным вмешательством, которое требует анестезии. Инстилляции формалина связаны с высоким риском побочных эффектов, например фиброза мочевого пузыря, но они эффективны в остановке кровотечения [437]. Для предотвращения почечных осложнений необходимо исключать пузырно-мочеточниковый рефлюкс.

ЛТ представляет собой другой часто проводимый метод контроля над кровотечением; кроме того, его применяют для купирования болевого синдрома. В ранних исследованиях купирование гематурии отмечалось у 59% больных, а купирование боли – у 73% [438]. ЛТ связана с возможным развитием ирритативных симптомов или осложнений со стороны кишечника, но они обычно имеют легкую степень. Неконсервативные методы лечения включают эмболизацию артерий малого таза, эффективность которой достигает 90% [437]. Радикальная операция – это метод последней надежды, он включает цистэктомию и деривацию мочи (см. выше раздел 7.5.1).

7.6. Стратегии сохранения мочевого пузыря при локализованной опухоли

7.6.1. Трансуретральная резекция опухоли мочевого пузыря

Применение только ТУР в качестве терапевтического подхода возможно при наличии опухолей, рост которых ограничен поверхностным мышечным слоем, а также в том случае, если при осуществлении диагностических биопсий не обнаруживается остаточная (инвазивная) опухоль [439]. Почти половине пациентов с ИРМП после проведения только ТУР в дальнейшем требуется выполнение радикальной цистэктомии по поводу развития рецидива, при этом уровень канцероспецифической смертности достигает 47% [440]. При проведении диагностической ТУР наличие или отсутствие рецидива считается ключевым моментом в выборе решения об отказе от выполнения радикальной цистэктомии [441, 442]. Недавно опубликованы результаты 15-летнего наблюдения в проспективном исследовании, проведенном Solsona и соавт. и включавшем 133 пациента после радикальной ТУР мочевого пузыря с отрицательным результатом биопсии [442]. У 30% больных наблюдался рецидив неинвазивного РМП, и им проводилась внутрипузырная терапия, у 30% от-

мечалось прогрессирование (n = 40), из которых 27 умерло от РМП. Показатели 5-, 10- и 15-летней канцероспецифической выживаемости составили 81,9, 79,5 и 76,7% соответственно, а выживаемости без прогрессирования при сохраненном мочевом пузыре – 85,5, 64,9 и 57,8%.

В заключение, ТУР следует использовать в качестве единственного метода лечения только у больных, отказывающихся от выполнения открытой операции или имеющих противопоказания к цистэктомии или комбинированной терапии для сохранения мочевого пузыря.

7.6.1.1. Рекомендации по трансуретральной резекции опухоли мочевого пузыря

Рекомендация	**СР**
Использование ТУР опухоли мочевого пузыря в качестве радикального лечения не рекомендуется, поскольку в большинстве случаев она неэффективна	Сильная

*7.6.1.2. Консенсус EAU-ESMO по лечению поздних стадий и редких гистологических типов рака мочевого пузыря [5, 6]**

Положение консенсуса
Кандидатов на радикальное лечение, включая цистэктомию или мультимодальную терапию, должны консультировать как минимум онколог, уролог и сторонний специалист, например обученная медсестра
Отсутствие карциномы *in situ* является важным критерием для отбора пациентов на мультимодальную стратегию сохранения мочевого пузыря
Отсутствие или наличие гидронефроза является важным критерием для отбора пациентов на мультимодальную стратегию сохранения мочевого пузыря
При отборе пациентов на мультимодальную стратегию сохранения мочевого пузыря необходимо учитывать вероятность операбельности опухоли (оптимальное удаление)

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

7.6.2. Дистанционная лучевая терапия

Современные методы ДЛТ с сопоставлением с мягкими тканями обеспечивают более полное покрытие мочевого пузыря и более низкую интегральную дозу, подводимую к окружающим тканям. СОД для радикальной ДЛТ при РМП составляет 64–66 Гр [443], после чего проводят дополнительное облучение мочевого пузыря или внутриполостную БТ. В исследовании II фазы, включавшем 55 пациентов (медиана возраста 86 лет) с противопоказаниями к цистэктомии или даже ежедневным сеансам ЛТ, проводилось 6 сеансов облучения с дозой облучения 6 Гр [444]. При этом 48 пациентов завершили ДЛТ с приемлемой токсичностью и только у 17% развилось местное прогрессирование после двух лет наблюдения, что свидетельствует о хорошем контроле над опухолью при использовании режима гипофракционирования.

Использование современных стандартов и методов ДЛТ приводит к развитию тяжелых поздних осложнений менее чем у 5% больных, у которых отсутствуют признаки наличия опухоли [445]. Модулированная по интенсивности ДЛТ позволяет уменьшить частоту острой диареи [446]. Важные прогностические факторы эффективности лечения включают ответ на ДЛТ, размер опухоли, наличие гидронефроза и завершенность предшествующей ТУР. К дополнительным прогностическим факторам относятся возраст и стадия заболевания [447].

При использовании современных техник ДЛТ эффективность и безопасность со временем улучшаются. В Кокрейновском анализе, проведенном в 2002 г., показано, что радикальная цистэктомия превосходит ДЛТ по показателям общей выживаемости [432], хотя эти данные не были подтверждены при ретроспективном анализе на основе индекса соответствия, опубликованном в 2014 г. [433]. В 2017 г. опубликованы результаты ретроспективного когортного исследования по Национальной онкологической базе данных США, включавшего пациентов старше 80 лет с РМП стадии cT2-4, N0-3, M0, которым проводилась радикальная ДЛТ (60–70 Гр, n = 739) или одновременная химиолучевая терапия (n = 630) за период с 2004 по 2013 г. [448]. Показатели двухлетней общей выживаемости составили 42% для ЛТ и 56% для комбинированного лечения (p < 0,001). Согласно анализу, более высокая доза ДЛТ и низкая стадия являются благоприятными прогностическими факторами общей выживаемости.

В заключение, хотя результаты ДЛТ постепенно улучшаются, она уступает по эффективности радикальной цистэктомии или комбинированной терапии (см. раздел 7.6.4). Необходимо учи-

тывать прогностические факторы эффективности. Тем не менее ДЛТ может служить альтернативой для пациентов, которые имеют противопоказания для радикального лечения; кроме того, ДЛТ показана для купирования макрогематурии.

7.6.2.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по дистанционной лучевой терапии

Резюме по данным литературы	**УД**
Назначение ДЛТ в качестве единственного метода лечения обосновано только в тех случаях, когда имеются противопоказания к цистэктомии и комбинированной терапии с целью сохранения мочевого пузыря	3
ДЛТ применяют для остановки кровотечения из опухоли в ситуациях, при которых достижение локального контроля путем выполнения трансуретральной манипуляции невозможно в связи с наличием местнораспространенного опухолевого роста	3

Рекомендации	**СР**
Использование ЛТ в качестве первичного метода лечения локализованного РМП не рекомендуется	Сильная

*7.6.2.2. Консенсус EAU-ESMO по лечению поздних стадий и редких гистологических типов рака мочевого пузыря [5, 6]**

Положение консенсуса
ДЛТ в режиме монотерапии (единым блоком) не является предпочтительным вариантом лечения
При планировании ДЛТ для сохранения мочевого пузыря с целью снижения токсичности необходимо использовать модулированную по интенсивности лучевую терапию или лучевую терапию под контролем визуализации
При стратегии сохранения мочевого пузыря не рекомендуется проводить эскалацию модулированной по интенсивности ДЛТ или брахитерапии на зону первичной локализации выше стандартных доз

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

7.6.3. Химиотерапия

Сама по себе ХТ, как правило, не приводит к достижению стойкой полной ремиссии. По данным ряда исследований, частота полного ответа при ХТ достигает 56%, но к данному показателю следует относиться взвешенно, поскольку возможность допуска ошибки при стадировании превышает 60% [449, 450]. Ответ на ХТ считается прогностическим фактором результатов лечения и продолжительности жизни [451], хотя его точность может снижаться вследствие неточностей в отборе пациентов.

В нескольких исследованиях представлены результаты ХТ при операбельных (неоадъювантный метод) и неоперабельных первичных опухолях [230, 245, 452, 453]. В различных проспективных исследованиях после применения двух-трех циклов неоадъювантной ХТ по схеме MVAC или CMV наблюдалось снижение стадии первичной опухоли [230, 245, 452].

В тщательно отобранных случаях стратегия сохранения мочевого пузыря, включающая ТУР и системную цисплатинсодержащую ХТ, позволяет получить длительную выживаемость с сохраненным мочевым пузырем [451].

Опубликованы результаты крупного ретроспективного анализа Национальной онкологической базы данных, включающей 1538 пациентов, которым проводились ТУР и полихимиотерапия [454]. Показатели двух- и пятилетней общей выживаемости у всех больных составили 49 и 32,9%, а у пациентов с РМП стадии cT2 – 52,6 и 36,2% соответственно. Хотя эти данные свидетельствуют о возможности достижения длительной выживаемости у части пациентов с сохраненным мочевым пузырем, данный метод нельзя рекомендовать для рутинной клинической практики.

7.6.3.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по химиотерапии инвазивного рака мочевого пузыря

Резюме по данным литературы	**УД**
При проведении цисплатинсодержащей ХТ как первичного лечения у тщательно отобранных больных с местнораспространенными опухолями возможно достижение полного и частичного местного ответа	2b

Рекомендация	СР
Использование ХТ в виде монотерапии у больных локализованным РМП не рекомендуется	Сильная

7.6.4. Мультимодальная стратегия сохранения мочевого пузыря

Мультимодальный подход к лечению ИРМП включает ТУР первичной опухоли, ХТ и ЛТ. Обоснованием для выполнения ТУР и ЛТ является достижение локального контроля над опухолью, а целью проведения системной ХТ или других радиосенсибилизирующих препаратов (указаны ниже) считается усиление эффекта ЛТ. Для лечения микрометастазов применяют комбинированную ХТ на основе препаратов платины, и эта тема освещается в разделе по неоадъювантной ХТ (см. раздел 7.2). Целью мультимодального лечения является сохранение мочевого пузыря и качества жизни без ухудшения онкологических результатов.

К настоящему времени не завершены рандомизированные исследования, в которых бы сравнивали результаты мультимодальной терапии с «золотым стандартом», радикальной цистэктомией, но показано ее преимущество над ЛТ в режиме монотерапии [455, 456]. Характеристики пациентов во многих опубликованных исследованиях отличаются по сравнению с крупными сериями по радикальной цистэктомии, в которых медиана возраста составляет 65–70 лет по сравнению с 75 годами для крупных исследований по ЛТ (анализ James и соавт. [455]). В случае мультимодального лечения существует два различных подхода: выполнять ее пациентам, подходящим для цистэктомии, и больным пожилого возраста, с более тяжелым общим состоянием. В первом варианте мультимодальное лечение представляет собой селективное сохранение мочевого пузыря. В этом случае вначале проводится радикальная ТУР, с удалением максимально возможного объема опухоли. Это означает, что важнейшее значение имеет правильный отбор пациентов (опухоли стадии T2, без карциномы in situ) [457]. Даже в тех случаях, когда первичная ТУР считается радикальной, при повторной ТУР выявляется опухоль более чем у 50% пациентов, с последующим улучшением пятилетней общей выживаемости при выборе мультимодального лечения [458]. У пациентов, не подходящих для цистэктомии, можно использовать менее строгие критерии, хотя обширная карцинома in situ и плохая функция мочевого пузыря должны быть строгими противопоказаниями.

Принципы мультимодального лечения недавно описаны в объединенном обзоре [459]. В настоящее время широко применяются две схемы: в Северной Америке используют схему разделенной дозы с промежуточным выполнением цистоскопии [456], а в других странах чаще проводится одноэтапное лечение [455]. Стандартная схема облучения включает ДЛТ на область мочевого пузыря и ограниченные группы тазовых ЛУ с исходной дозой 40 Гр, дополнительной буст-дозой на весь мочевой пузырь 54 Гр и буст-дозой на область локализации опухоли, с общей дозой 64 Гр. По данным небольшого рандомизированного исследования, исключение тазовых ЛУ из зоны облучения не повышает риск рецидива в ЛУ, но статистически значимо снижает показатели ранних осложнений [460].

Описаны различные режимы ХТ для радиосенсибилизирующего лечения, но наиболее убедительные данные представлены для цисплатина [357] или схемы «митомицин С + 5-фторурацил» [455], хотя также описаны другие схемы. Кроме этих режимов, также описаны другие, например сенсибилизация гипоксичных клеток никотинамидом, карбогеном и гемцитабином, без убедительных данных о превосходстве какого-либо из радиосенсибилизирующих веществ [5, 6]. В рандомизированном исследовании II фазы сравнивали ДЛТ 2 раза в сутки в комбинации с фторурацилом/цисплатином и ДЛТ 1 раз в сутки в комбинации с гемцитабином [461]. Через три года наблюдения в обеих группах более чем у 75% пациентов отсутствовали отдаленные метастазы (78 и 84% соответственно). При этом в группе фторурацила/цисплатина у большего числа пациентов развились осложнения со стороны костного мозга 4-й степени (n = 7 и n = 2 соответственно).

Для определения пациентов, которым необходимо проводить цистэктомию спасения после мультимодального лечения, необходимо выполнить биопсию мочевого пузыря.

Показатели пятилетней канцероспецифической и общей выживаемости после мультимодальной терапии составляют 50–82 и 36–74% соответственно [357, 455, 459, 462]. Группа врачей из Бостона опубликовала результаты мультимодального лечения 66 пациентов с редкими гистологическими вариантами РМП. Показатели полного ответа, общей, канцероспецифической выживаемости и необходимости выполнения цистэктомии спасения не отличались от пациентов с переходно-клеточным РМП [463]. Отдаленные показатели общей выживаемости после мультимодального лечения по сравнению с радикальной цистэктомией не определены. В двух ретроспективных анализах Национальной онкологической базы данных за период с 2004 по 2013 г. с псевдорандомизацией Ritch и соавт. сравнивали радикальную цистэктомию (n = 6606) и мультимодальную

терапию (n = 1773) [464]. Пожилой возраст, сопутствующая патология и стадия опухоли были неблагоприятными факторами для выживаемости. Согласно результатам моделирования, однолетняя смертность ниже после мультимодальной терапии (ОР 0,84, 95% ДИ 0,74–0,96, p = 0,01), однако начиная со второго года в этой группе наблюдалось статистически значимое и стойкое увеличение смертности (год 2: ОР 1,4, 95% ДИ 1,2–1,6, p < 0,001; год 3 и более: ОР 1,5, 95% ДИ 1,2–1,8, p < 0,001). Второй анализ был основан на более крупной когорте (22 860 пациентов после радикальной цистэктомии, 2540 после радикальной ДЛТ и 1489 после мультимодальной терапии) [465]. После моделирования показано, что выживаемость была выше в группе радикальной цистэктомии по сравнению с любой ДЛТ, радикальной ДЛТ и мультимодальной терапией (ОР 1,4, 95% ДИ 1,2–1,6) во все временные интервалы. В исследовании Williams и соавт., включавшем пожилых пациентов, которые, возможно, меньше подходят для радикальной операции, показано, что мультимодальная терапия уступает по общей выживаемости (ОР 1,49, ДИ 1,31–1,69) и канцероспецифической выживаемости (ОР 1,55, ДИ 1,32–1,83) радикальной цистэктомии и менее целесообразна экономически [466]. Это было ретроспективное исследование базы данных SEER (n = 687) с псевдорандомизацией. С другой стороны, в систематическом обзоре, включавшем 57 исследований и более 30 000 пациентов, в котором сравнивали радикальную цистэктомию и мультимодальную терапию, десятилетняя общая выживаемость и канцероспецифическая выживаемость после мультимодальной терапии были выше, чем в других анализах. При этом показатели не отличались между группами [467]. Полный ответ после мультимодальной терапии связан со статистически значимо более высокой выживаемостью, аналогично снижению стадии после ТУР или неоадъювантной ХТ для радикальной цистэктомии.

По данным литературы, частота серьезных осложнений сопоставима при первичной и спасительной цистэктомией [468]. Единственным вариантом снижения частоты осложнений после мультимодальной терапии является лучевая терапия, модулированная по интенсивности, и лучевая терапия под контролем визуализации [5, 6]. Большинство рецидивов после мультимодального лечения являются неинвазивными, и для их лечения не требуется радикальная операция [455]. В ретроспективном исследовании показано хорошее качество жизни после мультимодального лечения, и по большинству доменов показатели были выше, чем после цистэктомии. Эти результаты необходимо подтвердить в проспективном исследовании [469].

Авторы объединенного обзора пришли к выводу, что в настоящее время накапливаются данные о приемлемых результатах мультимодальной терапии, в связи с чем ее можно рассматривать в качестве обоснованного варианта лечения у хорошо отобранных пациентов [459]. Мультимодальную терапию можно проводить также пациентам с относительными или абсолютными противопоказаниями к радикальной цистэктомии, поскольку факторы, определяющие возможность проведения операции, отличаются от таковых для ХТ и ЛТ.

В литературе отсутствуют убедительные данные по эффективности неоадъювантной или адъювантной ХТ. Отбор пациентов имеет важнейшее значение [459]. Остается неясным, необходимо ли перед мультимодальной терапией проводить лимфодиссекцию, как при радикальной цистэктомии [5, 6].

Мультимодальные стратегии сохранения мочевого пузыря требуют очень тесного взаимодействия разных специалистов [5, 6], важность которого также показана Канадской группой [470]. В Онтарио с 1994 по 2008 г. только 10% пациентов (370 из 3759), которым выполнена цистэктомия, были консультированы лучевым терапевтом, с высокими географическими различиями. Независимыми факторами консультации лучевого терапевта был пожилой возраст (p < 0,001), тяжелая сопутствующая патология (p < 0,001) и более ранний год постановки диагноза (p < 0,001). Кроме того, мультимодальные стратегии требуют высокого уровня комплаентности пациента. Даже при достижении полного ответа на фоне мультимодальной терапии мочевой пузырь остается потенциальным источником рецидива, в связи с чем требуется тщательное наблюдение, и пациенты должны понимать, что это будет необходимо.

В анализе подгрупп двух исследований RTOG оценивали полный ответ (T0) или близкую к полной ремиссию (Ta или Tis) после мультимодальной терапии [471]. При медиане наблюдения 5,9 года у 41/119 (35%) пациентов развился рецидив РМП, а 14 больным выполнена цистэктомия спасения. При этом не отмечалось различий между пациентами с полным ответом или почти полной ремиссией. В Бостонской группе частота рецидива НИРМП после полного ответа на мультимодальную терапию составила 25%. В ряде случаев рецидив развивался более чем через 10 лет после лечения [472]. Рецидив НИРМП связан с более низкой канцероспецифической выживаемостью, тем не менее внутрипузырная БЦЖ-терапия у тщательно отобранных пациентов позволяет избежать выполнения ранней цистэктомии спасения.

7.6.4.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по мультимодальному лечению инвазивного рака мочевого пузыря

Резюме по данным литературы	**УД**
У тщательно отобранных пациентов отдаленные показатели выживаемости после мультимодального лечения сравнимы с показателями для ранней цистэктомии	2b

Рекомендации	**СР**
Хирургическое вмешательство или мультимодальная терапия являются предпочтительными подходами к лечению, поскольку они превосходят по эффективности проведение только ЛТ	Сильная
Мультимодальное лечение служит альтернативой у отобранных, информированных больных с высоким уровнем приверженности лечению в случаях, когда выполнение цистэктомии не рассматривается	Сильная

*7.6.4.2. Консенсус EAU-ESMO по лечению поздних стадий и редких гистологических типов рака мочевого пузыря [5, 6]**

Положение консенсуса
Кандидатов на радикальное лечение, включая цистэктомию или мультимодальную терапию, должны консультировать как минимум онколог, уролог и сторонний специалист, например обученная медсестра
Отсутствие карциномы *in situ* является важным критерием для отбора пациентов на мультимодальную стратегию сохранения мочевого пузыря
Отсутствие или наличие гидронефроза является важным критерием для отбора пациентов на мультимодальную стратегию сохранения мочевого пузыря
При отборе пациентов на мультимодальную стратегию сохранения мочевого пузыря необходимо учитывать вероятность операбельности опухоли (оптимальное удаление)
При переходно-клеточном раке с мелкоклеточным нейроэндокринным вариантом показана неоадъювантная ХТ с последующим консолидирующим местным лечением
В случае сохранения мочевого пузыря и проведения ДЛТ рекомендуется использовать радиосенсибилизирующие вещества для улучшения клинических результатов, включая цисплатин, 5-фторурацил/митомицин С, карбоген/никотинамид или гемцитабин
При планировании ДЛТ для сохранения мочевого пузыря с целью снижения токсичности необходимо использовать модулированную по интенсивности лучевую терапию или лучевую терапию под контролем визуализации
При стратегии сохранения мочевого пузыря не рекомендуется проводить эскалацию модулированной по интенсивности ДЛТ или брахитерапии на зону первичной локализации выше стандартных доз

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

7.7. Адъювантная терапия

7.7.1. Роль адъювантной химиотерапии препаратами платины

В настоящее время продолжается дискуссия о необходимости адъювантной ХТ у больных после радикальной цистэктомии при опухолях pT3-4 и/или метастатическом поражении регионарных ЛУ (N^+) и отсутствии клинически определяемых отдаленных метастазов [468, 473].

Преимущества проведения адъювантной ХТ:

- ее назначают после точного морфологического стадирования, поэтому можно избежать лечения у больных с низким риском наличия микрометастазов;
- отсутствие задержки в проведении радикального хирургического лечения.

Недостатки проведения адъювантной ХТ:

- невозможность оценки чувствительности опухоли к химиопрепаратам in vivo и неизбежность проблемы избыточного лечения;
- отсроченное назначение или непереносимость ХТ, связанные с развитием послеоперационных осложнений [474].

В настоящее время получены ограниченные данные из хорошо спланированных рандомизированных исследований III фазы, в которых показано преимущество рутинного применения адъювантной ХТ [473, 475–480]. Индивидуальные данные пациентов из 6 рандомизированных исследований [462, 481–484] по адъювантной ХТ включены в один метаанализ [475] (491 пациент, в том числе неопубликованные данные Otto и соавт.). Все эти исследования не идеальны и обладают серьезными недостатками, такими как небольшая выборка больных (малая мощность исследования), раннее окончание включения пациентов в исследование, различия в методологии и статистическом анализе, включая выбор неподходящих конечных точек или недостаточное число рекомендаций, касающихся назначения спасительной ХТ при развитии рецидива и метастазов [473]. В этих исследованиях в качестве адъювантной ХТ проводили три-четыре курса CMV, CISCA (цисплатин, циклофосфамид, адриамицин), MVA(E)C (метотрексат, винбластин, адриамицин или эпирубицин и цисплатин) или CM (цисплатин, метотрексат) [485], а в одном исследовании использовали монотерапию цисплатином [483]. Полученные данные недостаточно убедительны, чтобы можно быть сделать четкие рекомендации по проведению адъювантной ХТ. Данный метаанализ был обновлен в 2014 г. [476], и в него включено три дополнительных исследования [477–479]. Всего в метаанализ включены данные 945 пациентов из девяти исследований. Ни одно из исследований нельзя было включить полностью и использовать индивидуальные данные пациентов [476]. В одном исследовании на момент проведения метаанализа был доступен только тезис [478]. Ни в одном из исследований не показано статистически значимого превосходства в общей выживаемости в пользу адъювантной ХТ. В двух исследованиях использовали более современные режимы ХТ (гемцитабин/цисплатин и паклитаксел/гемцитабин и цисплатин) [477, 478]. Отношение риска для общей выживаемости составило 0,77 (95% ДИ 0,59–0,99, p = 0,049), а для безрецидивной выживаемости– 0,66 (95% ДИ 0,45–0,91, p = 0,014). В случае поражения ЛУ влияние на безрецидивную выживаемость было более выраженным.

Кроме того, ретроспективный когортный анализ, в который включено 3974 пациента после цистэктомии с лимфодиссекцией, показал преимущество в общей выживаемости в подгруппах высокого риска (прорастание за пределы мочевого пузыря и поражение ЛУ) (ОР 0,75, 95% ДИ 0,62–0,90) [486]. Хотя в последней публикации самого крупного рандомизированного исследования не приведены все данные (EORTC 30994), в группе раннего лечения показано статистически значимое улучшение выживаемости без прогрессирования по сравнению с отсроченным вмешательством (ОВ 0,54, 95% ДИ 0,4–0,73, p < 0,0001), хотя не выявлено различий в общей выживаемости [487].

В крупном обсервационном исследовании (n = 5653), включавшем пациентов с РМП стадии pT3-4 и/или pN+, которым проводилось лечение с 2003 по 2006 г., сравнивали адъювантную ХТ и наблюдение. Согласно результатам, 23% пациентов получили адъювантную ХТ, с показателями пятилетней общей выживаемости 37% по сравнению с 29,1% в группе наблюдения (ОР 0,70, 95% ДИ 0,64–0,76) [488].

В крупном ретроспективном анализе Национальной онкологической базы данных, включавшей 15 397 пациентов с местнораспространенным РМП (pT3/4) или РМП с поражением ЛУ, показано преимущество в общей выживаемости при переходно-клеточном раке [489]. При этом у пациентов с редким гистологическим вариантом (в чистом виде или в сочетании с переходно-клеточным РМП) преимущества не наблюдалось.

Из имеющихся фактов не ясно, что лучше – назначать ХТ сразу после операции или только в момент развития рецидива или же оба подхода эквивалентны в отношении общей выживаемости. В самом последнем метаанализе 2014 г. представлены более убедительные данные по положительной роли адъювантной ХТ при РМП, однако по-прежнему уровень доказательности низкий, что связано с различиями и методологическими недостатками девяти включенных исследований [476]. Перед радикальной цистэктомией необходимо информировать пациентов о возможном проведении ХТ, включая неоадъювантную и адъювантную ХТ, и о недостаточности данных об эффективности адъювантной ХТ.

7.7.2. Роль адъювантной иммунотерапии

В настоящее время продолжается ряд рандомизированных исследований III фазы, в которых оценивают эффективность монотерапии ингибиторами контрольных точек PD1/PD-L1, включая атезолизумаб, ниволумаб и пембролизумаб, по сравнению с плацебо, однако окончательные результаты еще не опубликованы.

7.7.3. Рекомендации по адъювантной химиотерапии

Рекомендации	СР
Необходимо предлагать пациентам со стадией pT3/T4 и/или поражением ЛУ адъювантную цисплатинсодержащую ХТ, если им не проводилась неоадъювантная ХТ	Сильная
Иммунотерапия ингибиторами контрольных точек показана только в рамках клинических исследований	Сильная

*7.7.4. Консенсус EAU-ESMO по лечению поздних стадий и редких гистологических типов рака мочевого пузыря [5, 6]**

Положение консенсуса
Показания к адъювантной ХТ определяются по результатам тазовой лимфодиссекции (если проводилась)

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

7.8. Метастатическая болезнь

7.8.1. Введение

Примерно у половины пациентов развивается рецидив после радикальной цистэктомии, в зависимости от морфологической стадии первичной опухоли и состояния регионарных ЛУ. Местные рецидивы составляют 30% от числа всех рецидивов, тогда как большинство из них представлено отдаленными метастазами. Около 10–15% пациентов на момент постановки диагноза уже имеют отдаленные метастазы [490]. До разработки эффективных схем ХТ медиана выживаемости больных с отдаленными метастазами переходно-клеточного рака составляла 3–6 месяцев [491].

7.8.1.1. Прогностические факторы и выбор терапии

Прогностические факторы имеют важнейшее значение для оценки результатов исследований II фазы и являются факторами стратификации исследований III фазы [492, 493]. При многофакторном анализе в качестве независимых факторов, негативно влияющих на общую выживаемость после проведения лечения по схеме MVAC, определены статус по шкале Карновского ≤ 80% и наличие висцеральных метастазов [493]. Эти факторы работают и при использовании современных режимов ХТ [494–496].

Для пациентов с рефрактерным РМП или прогрессированием опухоли сразу же после комбинированной ХТ на основе препаратов платины разработаны четыре прогностические группы на основании трех неблагоприятных факторов, которые описаны у больных, получавших винфлунин и которые проверены в независимой выборке больных: уровень гемоглобина < 100 г/л, наличие метастазов в печень и показатель общего состояния шкалы ECOG ≥ 1 балла [497].

7.8.1.2. Сопутствующие заболевания у пациентов с метастатической болезнью

Сопутствующие заболевания определяются как наличие ≥ 1 заболевания помимо основного (см. раздел 5.3). Число сопутствующих заболеваний растет с возрастом, однако оно не всегда коррелирует с функциональными отклонениями. Существует несколько критериев для наиболее эффективного отбора пациентов, потенциально подходящих или не подходящих для проведения ХТ, но возраст по отдельности не является критерием отбора [498].

7.8.1.3. Пациенты, «не подходящие» для химиотерапии цисплатином

Группа EORTC провела первое рандомизированное исследование II–III фазы для пациентов с переходно-клеточным раком, «не подходящих» для ХТ цисплатином [499]. Критериями включения была СКФ > 60 мл/мин и/или показатель шкалы общего состояния 2 балла.

Международный опрос экспертов по РМП [500] стал основой для консенсуса по тому, как классифицировать пациентов, «не подходящих» для ХТ цисплатином. У больных должно быть наличие как минимум одного критерия: показатель шкалы общего состояния > 1 балла; СКФ ≤ 60 мл/мин; потеря слуха по данным аудиометрии и периферическая нейропатия ≥ 2-й степени; сердечная недостаточность III класса Нью-Йоркской ассоциации сердца [501]. Более чем у 50% пациентов с переходно-клеточным РМП выявляются противопоказания к ХТ цисплатином [502–505]. Оценка функции почек имеет огромное значение для выбора стратегии лечения [502, 506]. При сомнениях

рекомендуется определять СКФ с помощью радиоизотопов (99mTc DTPA или 51Cr-EDTA). У пациентов с низкой СКФ (40–60 мл/мин) также можно применять цисплатин в составе различных схем с разделением дозы. Эти данные получены преимущественно в небольших исследованиях I и II фазы по неоадъювантной терапии и распространенному РМП [507–510]. Однако ни в одном из проспективных рандомизированных исследований не сравнивали разделенную и стандартную дозу цисплатина.

7.8.2. Первая линия химиотерапии при метастатической болезни

7.8.2.1. Стандартная химиотерапия первой линии у больных без противопоказаний

Использование цисплатинсодержащих комбинаций химиопрепаратов считается стандартом лечения начиная с конца 80-х гг. прошлого столетия, и в разных исследованиях показано увеличение общей выживаемости на 12–14 месяцев (для обзора см. [511]). Применение схем MVAC и GC способствует увеличению медианы общей выживаемости до 14,8 и 13,8 месяца соответственно по сравнению с монотерапией и более ранними схемами ХТ. В исследованиях не выявлено превосходства ни одной из этих двух комбинаций, однако, несмотря на то что сравнения их равнозначности не проводили, частота объективных ответов составила 46 и 49% для MVAC и GC соответственно. Показатели долгосрочной выживаемости также подтверждают эквивалентность этих режимов [512]. Основное различие между описанными схемами заключается в переносимости данных режимов. Более низкая токсичность GC [164] позволила сделать его стандартом лечения [513]. MVAC лучше переносится при его сочетании с препаратами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГКСФ) [513, 514].

Высокодозный режим MVAC в комбинации с ГКСФ менее токсичен и более эффективен, чем стандартная схема MVAC, в отношении интенсивности доз препаратов, показателей объективного эффекта и уровня двухлетней общей выживаемости. Тем не менее статистически значимые различия медианы выживаемости между этими режимами отсутствуют [515, 516]. Применение цисплатинсодержащей комбинированной ХТ продемонстрировало хорошие результаты при любой локализации опухолевого процесса. При проведении ХТ по схеме MVAC в классическом и высокодозном режимах у пациентов с поражением забрюшинных ЛУ положительный эффект был достигнут в 66 и 77% случаев, а при наличии отдаленных метастазов – в 29 и 33% соответственно [515]. Локализация опухолевого процесса также влияет на показатели отдаленной выживаемости. При поражении только ЛУ пятилетняя выживаемость составила 20,9%, тогда как при наличии висцеральных метастазов – только 6,8% [512].

Дальнейшая интенсификации режимов путем применения новых триплетов PCG (паклитаксел, цисплатин и гемцитабин) не привела к статистически значимому улучшению общей выживаемости в популяции «намерение лечить» в крупном рандомизированном исследовании III фазы, в котором сравнивали PCG и GC [517]. Общая частота ответа была выше в группе триплетного режима (56 и 44%; p = 0,0031), а тенденция к улучшению общей выживаемости в популяции «намерение лечить» (15,8 и 12,7 месяца, ОР = 0,85, p = 0,075) стала статистически значимой у пациентов, отвечающих критериям включения.

7.8.2.1.1. Химиотерапия с включением карбоплатина

Эквивалентность схем с включением карбоплатина и цисплатинсодержащих комбинаций не доказана, и их нельзя считать сопоставимыми. В ряде рандомизированных исследований II фазы, в которых сравнивали различные комбинации с карбоплатином или цисплатином, в группах карбоплатина была ниже частота полного ответа и общая выживаемость [518].

7.8.2.2. Химиотерапия у больных с противопоказаниями к цисплатину

До 50% больных противопоказано проведение ХТ на основе цисплатина [501]. Организация EORTC недавно провела первое рандомизированное исследование II–III фазы в этой области, в котором сравнивали эффективность схем метотрексат/карбоплатин/винбластин (M-CAVI) и карбоплатин/гемцитабин (GemCarbo) у больных, имеющих противопоказания к назначению цисплатина. Оба режима были активными. Острая токсичность тяжелой степени развилась у 13,6% пациентов, получавших схему Carbo/Gem, и 23% больных, получавших схему M-CAVI, при этом показатели общего ответа составили 42 и 30% соответственно. Последующий анализ показал, что у пациентов с показателем шкалы общего состояния 2 балла и нарушением функции почек проведение комбинированной ХТ дает ограниченный эффект [499]. Показатели общего ответа и острой токсичности тяжелой степени для 1-й группы составили по 26%, для 2-й – 20 и 24% соответственно [499]. Данные результаты подтверждены в последних исследованиях III фазы [496].

В недавно опубликованном рандомизированном международном исследовании II фазы (JASINT1) оценивали эффективность и профиль безопасности двух режимов на основе винфлунина (винфлунин/гемцитабин и винфлунин/карбоплатин). В обеих группах общие показатели ответа и общая выживаемость были сопоставимы, но в группе винфлунина/гемцитабина была выше частота гематологических осложнений [519].

7.8.2.2.1. Комбинации химиотерапии без препаратов платины

Использование комбинации гемцитабина и паклитаксела в различных режимах изучалось как в первой, так и во второй линии терапии. За исключением серьезной легочной токсичности, отмеченной при еженедельном назначении обоих препаратов, эта комбинация показала хорошую переносимость с частотой объективного ответа на уровне 38–60% в обеих линиях ХТ. Из-за отсутствия рандомизированного сравнения стандартной цисплатинсодержащей ХТ с неплатиновой комбинацией последняя не рекомендуется к применению в первой линии у больных, не имеющих противопоказаний к проведению ХТ цисплатином [520–527].

7.8.2.2.1. Монохимиотерапия

Показатели объективного ответа после ХТ первой линии одним препаратом могут варьировать. В ряде исследований II фазы получены наиболее убедительные данные с частотой объективного ответа для ХТ гемцитабином первой и второй линии около 25% [528, 529]. Ответ на монохимиотерапию, как правило, непродолжителен, полный эффект встречается редко, а в литературе нет данных о длительных периодах времени без прогрессирования. Медиана общей выживаемости у таких больных составляет всего 6–9 месяцев.

7.8.2.3. Иммунотерапия первой линии

В настоящее время проводятся исследования иммунотерапевтических препаратов III фазы в рамках первой линии терапии у пациентов без и с противопоказаниями к цисплатину, в комбинации с химиотерапией или ингибиторами CTLA-4, а также в режиме монотерапии. К настоящему времени опубликованы результаты двух исследований II фазы с одной группой, включавших больных с противопоказаниями к цисплатину, которые можно использовать при обсуждении тактики лечения с пациентом.

В исследовании II фазы оценивали эффективность ингибитора PD-1 пембролизумаба у 370 пациентов с распространенным или метастатическим переходно-клеточным раком, «не подходящих» для ХТ цисплатином. Общий показатель ответа составил 29%, а полный ответ наблюдался у 7% пациентов [530]. В этой популяции больных в рамках исследования II фазы (n = 119) оценивали еще один ингибитор PD-L1 – атезолизумаб. Общий показатель ответа составил 29%, у 9% больных наблюдался полный ответ, а медиана общей выживаемости составила 15,9 месяца [531]. Результаты трудно интерпретировать из-за отсутствия контрольной группы и различной экспрессии PD-L1. В исследованиях подтвержден благоприятный профиль токсичности пембролизумаба и атезолизумаба.

Оба препарата одобрены FDA и Европейским медицинским агентством в качестве первой линии терапии у пациентов с противопоказаниями к ХТ цисплатином при положительной экспрессии PD-L1, на основании пока не опубликованных результатов исследований III фазы. При отсутствии экспрессии PD-L1 показана комбинированная ХТ.

7.8.3. Вторая линия химиотерапии при метастатической болезни

7.8.3.1. Вторая линия химиотерапии

На сегодняшний день данные по второй линии ХТ варьируют. Они получены в основном в небольших исследованиях II фазы с одной группой, кроме одного рандомизированного исследования III фазы, в котором впервые установлены прогностические факторы (см. раздел 7.8.1.1) [497]. Обоснованной стратегией считается повторное назначение ХТ пациентам с чувствительностью к цисплатину при прогрессировании не менее чем через 6–12 месяцев после комбинированной цисплатинсодержащей ХТ первой линии. По данным небольших исследований II фазы, объективный ответ на ХТ второй линии паклитакселом (еженедельно), доцетакселом, наб-паклитакселом [532], оксалиплатином, ифосфамидом, топотеканом, лапатинибом, гефитинибом и бортезомибом находится в пределах 0–28% [528, 533, 534]. Хотя при использовании гемцитабина во второй линии ХТ также отмечался прекрасный результат, большинство больных уже получали этот препарат в схемах первой линии терапии [527].

Объективный ответ при назначении паклитаксела/гемцитабина показана у 38–60% больных, в зависимости от отбора больных. К настоящему времени не проводилось ни одного рандоми-

зированного исследования III фазы, в котором была бы правильная группа сравнения для оценки клинической значимости и преимущества в общей выживаемости при использовании данной комбинации во второй линии ХТ [491, 525, 535].

В исследованиях II фазы получены многообещающие результаты применения винфлунина, нового препарата третьего поколения группы винкалкалоидов [500]. В рандомизированном исследовании III фазы сравнивали эффективность винфлунина с наилучшей поддерживающей терапией у пациентов с прогрессированием после комбинированной ХТ первой линии препаратами платины при метастатической болезни [536]. В исследовании были показаны небольшая эффективность (объективный ответ – 8,6%), клинический эффект, хорошие показатели безопасности и самое главное – преимущество в выживаемости в пользу винфлунина, которое было статистически значимым в группе больных, отвечающих критериям включения (но не в выборке «с намерением излечить»).

Винфлунин зарегистрирован в Европе как препарат второй линии. Он не одобрен к применению в США. Поскольку иммунотерапия ингибиторами иммунных контрольных точек PD-1/PD-L1 недавно одобрена для второй линии терапии метастатического переходно-клеточного рака, винфлунин показан в рамках второй линии, только если противопоказания к ингибиторам иммунных контрольных точек. При этом винфлунин можно использовать в рамках третьей или последующих линий терапии, хотя к настоящему времени не проводилось рандомизированных исследований по этому показанию.

В рандомизированном исследовании III фазы оценивали эффективность дополнительного назначения ингибитора ангиогенеза рамуцирумаба к ХТ доцетакселом. В группе комбинированной терапии наблюдалось увеличение ВБП (4,07 и 2,76 месяца) и показателей ответа (24,5 и 14%) соответственно [537]. Хотя была достигнута первичная конечная точка (увеличение ВБП), клиническая эффективность выглядит небольшой и в публикации не представлены данные по общей выживаемости [537].

7.8.3.2. Иммунотерапия второй линии у пациентов, получавших препараты платины

В настоящее время проводятся исследования иммунотерапевтических препаратов в режиме монотерапии и в комбинации с другими иммуномодулирующими препаратами или ХТ по различным показаниям. По данным исследований I, II и III фазы, пембролизумаб, ниволумаб, атезолизумаб, авелумаб и дурвалумаб обладают сопоставимой эффективностью у пациентов с прогрессированием РМП во время или после стандартной ХТ препаратами платины.

В рандомизированном исследовании III фазы, в котором оценивали пембролизумаб, ингибитор PD-1, у пациентов с прогрессированием РМП во время или после ХТ первой линии препаратами платины, показано статистически значимое увеличение общей выживаемости у пациентов с прогрессированием РМП во время или после ХТ первой линии препаратами платины. На основании этих результатов пембролизумаб одобрен к применению. В этом исследовании 542 пациента рандомизировали в группу монотерапии пембролизумабом и группу ХТ (паклитаксел, доцетаксел или винфлунин). Медиана общей выживаемости в группе пембролизумаба составила 10,3 месяца (95% ДИ 8,0–11,8) по сравнению с 7,4 месяца в группе ХТ (95% ДИ 6,1–8,3) (ОР для летального исхода 0,73, 95% ДИ 0,59–0,91, p = 0,002), вне зависимости от уровня экспрессии PD-L1 [538]. Недавно были опубликованы обновленные результаты с наблюдением 27,7 месяца со стойким улучшением общей выживаемости [539]. Кроме того, на фоне пембролизумаба качество жизни, связанное со здоровьем, остается стабильным или улучшается, но при этом в группе ХТ отмечается его ухудшение [540].

В рандомизированных исследованиях I, II и III фазы оценивали атезолизумаб, ингибитор PD-L1, у больных с прогрессированием РМП во время или после ХТ на основе препаратов платины [541–543]. Препарат стал первым ингибитором иммунных контрольных точек, одобренным FDA для лечения РМП. В двух когортных исследованиях II фазы, включавших 310 пациентов, частота объективного ответа составила 15%, вне зависимости от экспрессии PD-L1. Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость составили 2,1 и 7,9 месяца соответственно. При этом показатели выживаемости были выше у пациентов с более высокой экспрессией PD-L1, хотя описан ответ и при отсутствии экспрессии. Атезолизумаб имеет благоприятный профиль токсичности [531, 532]. В рандомизированном исследовании III фазы IMvigor211 (n = 931), в котором сравнивали атезолизумаб и ХТ второй линии (паклитаксел, доцетаксел или винфлунин) не достигнута первичная конечная точка, общая выживаемость (11,1 и 10,6 месяца (0,87, 95% ДИ 0,63–1,21, p = 0,41), у пациентов с высокой экспрессией PD-L1 (показатель IC 2/3), но общая выживаемость была статистически значимо выше в популяции «намерение лечить» при эксплоративном анализе (8,6 и 8,0 месяца, ОР 0,85, 95% ДИ 0,73–0,99). В исследовании IV фазы с одной группой по оценке безопасности атезолизумаба, включавшем 1004 пациента, подтвержден профиль эффективности и безопасности препарата [544].

Ингибитор PD-1 ниволумаб одобрен по результатам исследования II фазы с одной группой (CheckMate275), включавшего 270 пациентов, ранее получавших лечение. Первичной конечной точкой был общий показатель ответа, который составил 19,6%, а общая выживаемость для всей группы – 8,74 месяца [545]. На основании результатов исследований I/II и Ib фазы в США одобрено два дополнительных препарата – дурвалумаб и авелумаб [546–548].

7.8.3.3. Новые препараты для второй или последующих линий терапии

В исследовании II фазы с одной группой по использованию ингибитора FGFR эрдафитиниба получены впечатляющие показатели ответа у пациентов с заранее выявленными изменениями FGFR [549]. Кроме того, в исследовании I фазы показана эффективность ингибитора FGFR рогаратиниба у больных с повышенной экспрессией мРНК FGFR, включая пациентов с переходно-клеточным раком [550]. Ожидается, что оба метода определения молекулярного подтипа, а также выявление мутаций и амплификаций гена FGFR станут важной основой для определения тактики лечения локализованного и распространенного переходно-клеточного рака [5, 6].

Другим многообещающим препаратом является энфортумаба ведотин, конъюгат антитела и лекарства, направленный на Nectin-4, который высоко экспрессируется при переходно-клеточном раке. По данным исследования II фазы с одной группой (n = 125), у пациентов, ранее получавших ХТ на основе препаратов платины и ингибиторы иммунных контрольных точек, показатели объективного ответа составили 44%, включая 12% полных ответов, при благоприятном профиле безопасности. В настоящее время проводится рандомизированное исследование III фазы, в котором сравнивают энфортумаба ведотин и монохимиотерапию [551].

7.8.4. Хирургическое лечение после химиотерапии и олигометастатический рак

При назначении цисплатинсодержащей ХТ больным с метастазами только в регионарных ЛУ, находящимся в удовлетворительном общем состоянии и имеющим адекватную функцию почек, можно достичь прекрасного уровня ответа, в том числе высокой частоты полного эффекта, при этом у 20% пациентов наблюдается длительная выживаемость без прогрессирования [512, 516, 552, 553]. Роль хирургического лечения после ХТ по-прежнему остается неясной. Хотя в ряде исследований показано преимущество в выживаемости и улучшение качества жизни, эти данные имеют очень низкий уровень доказательности [554–568]. В ретроспективном исследовании по удалению резидуальной опухоли после достижения частичного или полного эффекта обнаружено, что выполнение данных операций может способствовать увеличению безрецидивной выживаемости у отдельных пациентов [569–572]. Эти результаты подтверждены в систематическом обзоре, включавшем 28 исследований [572].

При отсутствии результатов рандомизированных исследований тактика лечения определяется на индивидуальной основе [572].

*7.8.4.1. Консенсус EAU-ESMO по лечению поздних стадий и редких гистологических типов рака мочевого пузыря [5, 6]**

Положение консенсуса
У небольшой части пациентов с одной локализацией метастазов можно добиться излечения
У пациентов с двумя локализациями метастазов невозможно добиться излечения
При метахронном олигометастатическом раке важным прогностическим фактором является время до рецидива
Печень является неблагоприятной локализацией рецидива при олигометастатическом раке с точки зрения радикального лечения
Кости являются неблагоприятной локализацией рецидива при олигометастатическом раке с точки зрения радикального лечения
При планировании радикального лечения пациентам с олигометастатическим раком с целью стадирования необходимо проводить ПЭТ/КТ
Радикальное лечение олигометастатического рака должно сопровождаться адъювантной или неоадъювантной системной терапией

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

7.8.5. Лечение пациентов с метастазами в кости

Метастатическое поражение костей (МПК) отмечается у 30–40% больных распространенным/метастатическим переходно-клеточным раком [573]. Костные осложнения, развивающиеся вследствие наличия МПК, сопровождаются сильными болями и ухудшением качества жизни, а также связаны с высоким уровнем смертности [574]. По данным небольшого пилотного исследования, применение бисфосфонатов, например золендроновой кислоты, позволяет уменьшить и отсрочить возникновение костных осложнений, вызванных развитием метастазов, благодаря ингибированию резорбции кости [575]. Денозумаб, цельное моноклональное антитело человека, которое связывает и нейтрализует RANKL (лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа B), не уступает золедроновой кислоте в профилактике или замедлении развития костных осложнений у пациентов с солидными опухолями и распространенным МПК, включая больных переходно-клеточным раком [576]. У всех пациентов с МПК вне зависимости от типа первичной опухоли необходимо рассматривать терапию, направленную на защиту костной ткани [574].

Необходимо информировать больных, которые получают золедроновую кислоту или денозумаб, о возможных побочных эффектах, включая остеонекроз нижней челюсти и гипокальциемию. В таких случаях рекомендуется интенсивная терапия кальцием и витамином D. Дозировку золедроновой кислоты следует определять в соответствии с официальными рекомендациями и с учетом выявленных нарушений, особенно функции почек [577]. Для денозумаба не требуется коррекция дозы в зависимости от функции почек.

7.8.6. Резюме по данным литературы и рекомендации по метастатической болезни

Резюме по данным литературы	**УД**
Общее состояние, наличие или отсутствие висцеральных метастазов являются независимыми факторами прогноза выживаемости при терапии первой линии	1b
Отрицательные прогностические факторы при ХТ второй линии включают метастазы в печень, общее состояние ≥ 1 балла и низкий уровень гемоглобина (< 100 г/л)	1b
Применение цисплатинсодержащих комбинаций позволяет достичь медианы выживаемости, равной 14 месяцам, при этом у 15% больных с метастазами в регионарные ЛУ, находящихся в удовлетворительном общем состоянии, наблюдаются высокие показатели безрецидивной выживаемости	1b
Ответ на проведение монохимиотерапии, как правило, незначительный и непродолжительный.	2a
Комбинации с включением карбоплатина менее эффективны по сравнению с комбинациями с включением цисплатина как в отношении полного ответа, так и общей выживаемости	2a
Комбинации без препаратов платины как в первой, так и во второй линии ХТ имеют хорошую эффективность	2a
К настоящему времени не проводилось сравнения эффективности комбинаций без препаратов платины и стандартной ХТ у больных с противопоказаниями к цисплатину или без них	4
В настоящее время не существует стандартной ХТ для лечения распространенного или метастатического переходно-клеточного рака у больных с противопоказаниями к цисплатину	2b
Удаление резидуальной опухоли после достижения частичного или полного эффекта ХТ может способствовать увеличению безрецидивной выживаемости у отдельных пациентов	3
Золедроновая кислота и денозумаб одобрены для всех типов рака, включая переходно-клеточный, поскольку доказано, что они позволяют уменьшить частоту и отсрочить развитие костных осложнений, вызванных наличием метастазов	1b
На основании результатов исследования III фазы ингибитор PD-1 пембролизумаб одобрен для лечения пациентов с прогрессированием РМП во время или после ХТ препаратами платины	1b
На основании результатов исследования II фазы ингибитор PD-L1 атезолизумаб одобрен FDA в случае прогрессирования во время или после ХТ на основе препаратов платины	2a
На основании результатов исследования II фазы ингибитор PD-1 ниволумаб одобрен для лечения пациентов с прогрессированием РМП во время или после ХТ препаратами платины	2a
На основании результатов исследования II фазы ингибитор PD-1 пембролизумаб одобрен для лечения пациентов с местнораспространенным или метастатическим раком, которые «не подходят» для ХТ первой линии на основе цисплатина, но его применение ограничено пациентами с положительной экспрессией PD-L1	2a
На основании результатов исследования II фазы ингибитор PD-1 атезолизумаб одобрен для лечения пациентов с местнораспространенным или метастатическим раком, которые «не подходят» для ХТ первой линии на основе цисплатина, но его применение ограничено пациентами с положительной экспрессией PD-L1	2a

Рекомендации	СР
Первая линия ХТ у больных без противопоказаний к цисплатину	
Цисплатинсодержащие комбинации с GC, MVAC, предпочтительно в сочетании с ГКСФ, высокодозный режим MVAC в сочетании с ГКСФ или режим PCG	Сильная
Не рекомендуется применять комбинации с карбоплатином и схемы без препаратов платины	Сильная
Первая линия ХТ у больных с противопоказаниями к назначению цисплатина	
Ингибиторы иммунных контрольных точек пембролизумаб или атезолизумаб показаны при положительной экспрессии PD-L1	Сильная
При отрицательной экспрессии PD-L1 показана комбинированная карбоплатинсодержащая ХТ	Сильная
Вторая линия ХТ	
Ингибитор иммунных контрольных точек (пембролизумаб) показан пациентам с прогрессированием метастатического РМП на фоне комбинированной ХТ на основе препаратов платины или после нее. В качестве альтернативы можно включать пациентов в клинические исследования	Сильная
При метастазах в кости показана поддерживающая терапия золедроновой кислотой или денозумабом	Слабая
Применение винфлунина показано только пациентам с метастатической болезнью в рамках второй линии терапии, если иммунотерапия, комбинированная ХТ, ингибиторы FGFR-3 недоступны или пациента нельзя включить в клиническое исследование	Слабая

*7.8.7. Консенсус EAU-ESMO по лечению поздних стадий и редких гистологических типов рака мочевого пузыря [5, 6]**

Положение консенсуса
Пациентам с РМП клинической стадии T4 или N+ (местные ЛУ) можно предлагать радикальную химиолучевую терапию, при этом учитывая, что она носит скорее паллиативный характер
При переходно-клеточном раке не описано псевдопрогрессирование
При наличии противопоказаний к цисплатину, но высокой экспрессии PD-L1 (в соответствии со специфической методологией) пациентам с распространенным/метастатическим переходно-клеточным раком можно предлагать ингибиторы иммунных контрольных точек в комбинации с ХТ
Поскольку не получено данных по пациентам с противопоказаниями к цисплатину и положительной экспрессией PD-L1, чтобы определить показания к ингибиторам иммунных контрольных точек (атезолизумаб и пембролизумаб), можно использовать любой из этих препаратов
Включение в клиническое исследование остается предпочтительным вариантом для пациентов с распространенным/метастатическим переходно-клеточным раком без противопоказаний к цисплатину до тех пор, пока не будут получены результаты проводимых в настоящее время рандомизированных исследований
Ингибиторы иммунных контрольных точек показаны пациентам с распространенным/метастатическим переходно-клеточным раком в случае прогрессирования после ХТ на основе препаратов платины, включая прогрессирование в течение года после периоперационной ХТ (при радикальной цистэктомии)
Терапию ингибиторами иммунных контрольных точек необходимо продолжать, пока не наступит прогрессирование распространенного/метастатического переходно-клеточного рака
В отличие от терапии первой линии экспрессия PD-L1 не позволяет отбирать для иммунотерапии пациентов с метастатическим переходно-клеточным раком, рефрактерным к ХТ на основе препаратов платины
ХТ на основе карбоплатина остается эффективным методом первой линии у пациентов с метастатическим переходно-клеточным раком с противопоказаниями к цисплатину и положительной экспрессией PD-L1, до получения результатов рандомизированного исследования III фазы по ингибиторам иммунных контрольных точек
Пациентам с метастатическим переходно-клеточным раком с противопоказаниями к цисплатину можно проводить ХТ вместо назначения другого ингибитора иммунных контрольных точек

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

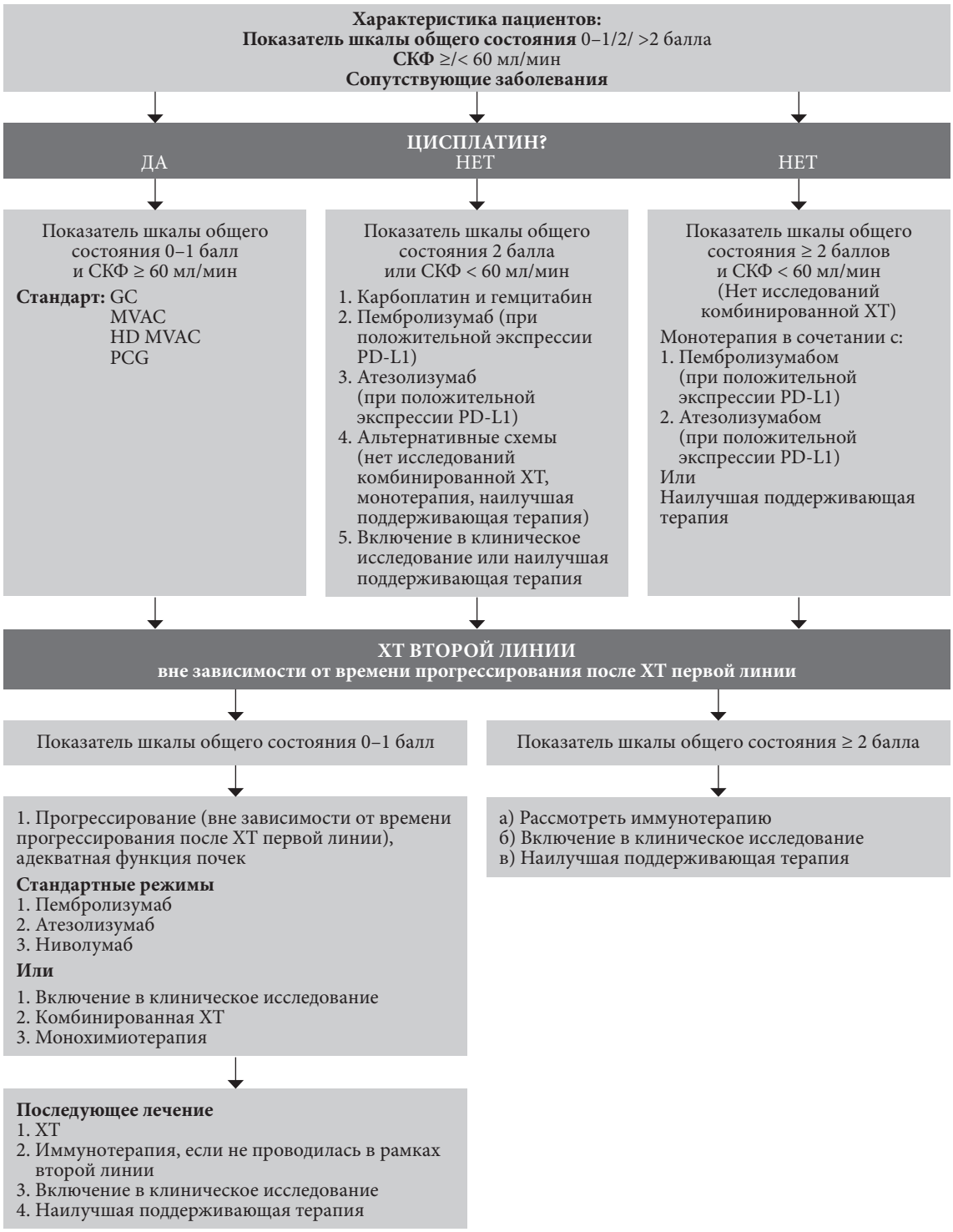


Рисунок 7.2. Блок-схема лечения метастатического уротелиального рака

7.9. Качество жизни

7.9.1. Введение

Оценка качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ), включает физическое, психологическое, эмоциональное и социальное состояние больного. Недавно опубликованы результаты популяционного исследования по реестру SEER, в котором оценивали влияние РМП на КЖСЗ у 535 пациентов (458 с НИРМП, 77 с ИРМП) в возрасте старше 65 лет. В качестве контроля были сопоставлены 2770 лиц без онкологических заболеваний. Авторы пришли к выводу, что у пациентов с РМП статистически значимо ниже КЖСЗ по всем доменам. При ИРМП самое выраженное снижение наблюдалось по домену физического состояния и социальных функций [578].

Ряд опросников валидированы для оценки КЖСЗ у больных РМП, включая FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy)-G [579], EORTC QLQ-C30 [580], EORTC QLQ-BLM (мо-

дуль по ИРМП) [581] и SF (Short Form)-36 [582, 583]. Недавно для пациентов с РМП был специально разработан и утвержден опросник BCI [584].

Психометрический тест FACT-BL следует использовать для документации осложнений, развитие которых связано с РМП. Применение новых интенсивных техник интервьюирования позволило получать больше информации о КЖСЗ, которая в основном зависит от индивидуальных жизненных предпочтений больного [585].

7.9.2. Неоадъювантная химиотерапия

В исследовании Feuerstein и соавт. не выявлено отрицательного влияния неоадъювантной ХТ на исходы, оцениваемые пациентами (с помощью опросника EORTC QLQ) [586]. Авторы провели анализ 101 пациента в группе ХТ и 54 больных в контрольной группе с псевдорандомизацией.

7.9.3. Радикальная цистэктомия и деривация мочи

В двух систематических обзорах оценивали качество жизни, связанное со здоровьем, после радикальной цистэктомии [587, 588], и в одном из них, включавшем 18 исследований (n = 1553), показано небольшое, но статистически незначимое улучшение качество жизни у пациентов после ортотопической деривации мочи [587]. При включении в анализ только тех исследований, в которых сравнивали подвздошно-кишечный кондуит и подвздошно-кишечный ортотопический резервуар, преимущество в качестве жизни было статистически значимым. В другом обзоре, включавшем 29 исследований (n = 3754), не выявлено различий в общем качестве жизни между континентной и инконтинентной деривацией [588]. В анализе подгрупп показано более выраженное улучшение физического состояния для инконтинентной деривации по сравнению с континентной (p = 0,002), но при этом отсутствовали различия в психическом здоровье (p = 0,35) или социальных функциях (p = 0,81). У пациентов с ортотопическим резервуаром отмечались более высокие показатели эмоционального состояния и удовлетворенности своим телом [588–590].

Clifford и соавт. проспективно оценивали показатели удержания мочи у мужчин, которым создали ортотопический резервуар [591]. Показатели удержания мочи в дневное время увеличились с 59% через три месяца после операции до 92% через 12–18 месяцев, а удержания мочи в ночное время – с 28% через три месяца до 51% через 18–36 месяцев. Также представляют интерес жалобы на мочеиспускание после формирования ортотопического резервуара у женщин. По данным Bartsch и соавт., частота удержания мочи в дневное и ночное время у 56 женщин составляет 70,4 и 64,8% соответственно. 35 (62,5%) больных выполняли чистую периодическую катетеризацию намного чаще, чем мужчины после аналогичной операции. Кроме того, у пациентов с местнораспространенным РМП (p = 0,04) и больных, окончивших колледж (p = 0,001), показатели КЖСЗ были ниже [592].

Тем не менее показатели КЖСЗ, вероятнее всего, связаны с хорошим отбором пациентов. Больные пожилого возраста, более изолированные, возможно, лучше справляются с подвздошно-кишечным кондуитом, а более молодые пациенты, заинтересованные своим внешним видом и сексуальностью, предпочитают ортотопический резервуар. Предпочтение пациента является определяющим фактором при выборе метода реконструкции [588].

7.9.4. Мультимодальная стратегия сохранения мочевого пузыря

В срезовом исследовании, проведенном в двух клиниках, при многофакторном анализе показано, что у пациентов после мультимодального лечения (n = 64) выше показатели физических, социальных, эмоциональных и когнитивных функций, общее качество жизни, сексуальная функция и удовлетворенность своим телом, чем у больных после радикальной цистэктомии (n = 109). При этом показатели функции мочеиспускания были сопоставимы [469]. Чтобы сделать окончательные выводы, необходимо провести проспективные исследования.

7.9.5. Неоперабельный или метастатический рак мочевого пузыря

При неоперабельном РМП или МРМП КЖСЗ снижается по причине возникновения проблем с мочеиспусканием, кровотечения, болей и, как следствие, расстройств в социальной и сексуальной жизни [593]. В литературе имеется ограниченное число публикаций по оценке КЖСЗ у больных РМП, получающих паллиативное лечение [594], но есть сообщения о симптомах, связанных с мочевым пузырем, облегчаемых путем выполнения паллиативных операций [436], проведения ЛТ [595] и/или ХТ [596]. Недавно проведен анализ качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с РМП, рефрактерным к препаратам платины, которые были рандомизированы в группу пембролизумаба и следующую линию ХТ (KEYNOTE-45) [540]. В группе иммунотерапии общее состояние здоровья/качество жизни оставались стабильными или улучшились, а у больных, которые получали ХТ по выбору исследователя, наблюдалось ухудшение показателей [540].

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

Резюме по данным литературы	**УД**
По сравнению с лицами без онкологических заболеваний диагностика и лечение РМП оказывают негативное влияние на КЖСЗ	2a
Общее качество жизни у пациентов с континентной и инконтинентной деривацией мочи не отличается	1a
У большинства изучаемых групп больных общая оценка КЖСЗ выглядит хорошей независимо от варианта отведения мочи	2b
Важные определяющие качества жизни (субъективные) – это личность пациента, стрессоустойчивость и социальная поддержка	3
У пациентов с РМП, рефрактерным к препаратам платины, пембролизумаб превосходит следующую линию ХТ по качеству жизни, связанному со здоровьем	1b

Рекомендации	**СР**
При проведении у больных ИРМП оценки КЖСЗ рекомендуется использовать валидированные опросники	Сильная
При отсутствии противопоказаний, в том числе сопутствующих заболеваний, особенностей опухолей и ментального состояния, пациентам следует предлагать континентное отведение мочи	Сильная
Дооперационная информация о пациенте, отбор больных, хирургическая техника и тщательное послеоперационное наблюдение – основа достижения хороших длительных результатов	Сильная
Необходимо предоставлять четкую и полноценную информацию о всех возможных преимуществах и побочных эффектах, позволяя больным принять информированное решение. Пациенты должны активно участвовать в принятии лечебных решений	Сильная

8. Наблюдение

8.1. Введение

Выбор соответствующего режима наблюдения за опухолью зависит от следующих параметров:

- естественное время рецидивирования;
- вероятность развития рецидива и области рецидива;
- оценка функциональных нарушений после деривации мочи;
- возможность лечения рецидива [597].

Разработаны номограммы по канцероспецифической выживаемости после радикальной цистэктомии, которые прошли внешнюю валидацию, однако до получения дальнейших данных нельзя рекомендовать их более широкое распространение [598, 599].

Протоколы наблюдения часто основаны на характере рецидива, наблюдаемого в ретроспективных исследованиях. Объединение этих данных невозможно, поскольку в большинстве ретроспективных исследований использовали различные схемы наблюдения и методы визуализации. Ведется дискуссия по выявлению бессимптомного рецидива при рутинном онкологическом наблюдении, однако результаты ретроспективных исследований противоречивы [600–602]. По данным исследования, проведенного Volkmer и соавт., включавшего 1270 пациентов, перенесших радикальную цистэктомию, отсутствуют различия в общей выживаемости между больными с бессимптомным и симптоматическим рецидивом [601]. Напротив, в исследовании Giannarini и соавт. (n = 479), у пациентов, у которых рецидив выявлен во время планового обследования (особенно метастазы в легкие) и локализацией рецидива были вторичные переходно-клеточные опухоли, выживаемость была несколько выше [600]. В исследовании Boorjian и соавт., включавшем 1599 больных после радикальной цистэктомии, у 77% развился симптоматический рецидив. При многофакторном анализе симптоматический характер рецидива повышал риск летального исхода на 60% по сравнению с бессимптомным рецидивом [602].

К настоящему времени отсутствуют проспективные исследования, в которых показана эффективность раннего выявления рецидива после радикальной цистэктомии и, что более важно, влияние на общую выживаемость [603]. Дополнительная информация представлена в разделе 7.6.4.

8.2. Локализация рецидива

8.2.1. Местный рецидив

Местный рецидив может развиваться в мягких тканях в зоне вмешательства или ЛУ в области лимфодиссекции. В проведенном недавно исследовании по цистэктомии риск развития тазового рецидива составил 5–15%. Большинство рецидивов проявляется в течение первых 24, а чаще – 6–18 месяцев после выполнения операции. Однако наблюдаются и поздние рецидивы, выявляемые в течение пяти лет после цистэктомии. Прогностическими факторами развития местного рецидива являются категории pTN и pN, а также положительный хирургический край, степень лимфодиссекции и проведение периоперативной ХТ [604].

Развитие местного рецидива связано с неблагоприятным прогнозом. Даже при проведении лечения медиана продолжительности жизни находится в пределах 4–8 месяцев с момента постановки диагноза. Проведение радикальной терапии иногда позволяет увеличить продолжительность жизни и в большинстве случаев обеспечивает значимое облегчение симптомов болезни. Лечебные мероприятия включают проведение системной ХТ, выполнение хирургического вмешательства или ЛТ [603].

8.2.2. Отдаленные метастазы

После выполнения цистэктомии у 50% больных развиваются отдаленные метастазы. В этом случае факторы риска также включают патоморфологическую стадию первичной опухоли и состояние регионарных ЛУ [605]. Отдаленные метастазы чаще развиваются при местнораспространенном РМП (стадии pT3–pT4), с частотой 32–62%, и у пациентов с поражением ЛУ (52–70%) [606].

Чаще всего метастазы поражают ЛУ, легкие, печень и кости. Около 90% метастазов появляется в течение первых трех лет после операции, как правило, в первые два года, хотя они могут выявляться более чем через 10 лет. Медиана выживаемости пациентов с прогрессированием заболевания, которые получают ХТ на основе препаратов платины, варьирует от 9 до 26 месяцев [607–609]. Показатели пятилетней выживаемости у пациентов, которым проводится резекция единичных метастазов после объективного ответа на ХТ, составляет 28–33% [555, 563].

8.2.3. Рецидив рака в уретре и верхних мочевыводящих путях

Частота развития вторичных опухолей уретры после радикальной цистэктомии составляет 4,4% (1,3–13,7%). Факторы риска включают поражение простатического отдела уретры/предстательной железы (у мужчин) и шейки мочевого пузыря (у женщин). Риск развития вторичных опухолей уретры статистически значимо ниже после радикальной цистэктомии с формированием ортотопического резервуара (отношение шансов 0,44) [610].

На данном этапе отсутствуют достаточное число публикаций и единое мнение относительно наблюдения за уретрой: ряд авторов рекомендуют регулярно проводить цитологическое исследование промывных вод и мочи. Тем не менее у мужчин с рецидивом в уретре, который выявлен до появления симптомов, выживаемость статистически значимо выше по сравнению с мужчинами с симптоматическим рецидивом, поэтому больным с риском уретрального рецидива показано наблюдение за состоянием уретры [603]. Лечение определяется стадией первичной опухоли и степенью поражения уретры. При выявлении в уретре карциномы *in situ* введение вакцины БЦЖ эффективно в 83% случаев [611]. При наличии инвазивного рака уретрэктомию следует выполнять в том случае, если мочеиспускательный канал – это единственное место локализации опухоли. При метастатической болезни показано проведение системной ХТ [2].

Опухоли верхних мочевыводящих путей развиваются у 4–10% пациентов, и они представляют собой наиболее частую локализацию отдаленного рецидива (три года наблюдения после радикальной цистэктомии) [612]. Медиана общей выживаемости составляет 10–55 месяцев, а 60–67% больных умирают от метастатической болезни [603]. В метаанализе показано, что 38% рецидивов в верхних мочевыводящих путях выявляется во время наблюдения, а оставшиеся 62% – при наличии симптомов. При использовании для наблюдения цитологического исследования мочи частота первичного выявления составляет 7%, а при проведении визуализации верхних мочевыводящих путей – 29,6%. Авторы метаанализа пришли к выводу, что у пациентов с НИРМП риск рецидива в верхних мочевыводящих путях в два раза выше по сравнению с больными ИРМП [613]. Мультифокальность опухоли увеличивает риск рецидива в три раза, а наличие положительного края резекции мочеточника или уретры – в семь раз. Радикальная нефруретерэктомия позволяет продлить выживаемость [614].

8.3. Схема наблюдения

Хотя нельзя дать общих рекомендаций на основании научных данных высокого уровня, предложен ряд схем наблюдения, составленных по тому принципу, что рецидив, как правило, развивается в первые годы после радикального лечения. Предлагаемая рабочей группой ЕАУ схема наблюдения

включает выполнение КТ каждые 6 месяцев в течение первых трех лет, затем ежегодно. У пациентов с многофокусным РМП, неинвазивным РМП и карциномой *in situ* или положительным хирургическим краем в мочеточнике повышен риск развития переходно-клеточного рака верхних мочевыводящих путей, который может выявляться позднее (> 3 лет). В таких случаях наблюдение обязательно включает оценку состояния верхних мочевыводящих путей, и с этой целью используется КТ [612].

При этом точно не определено время, когда можно прекратить наблюдение, и недавно предложена схема, адаптированная по риску, на основании взаимосвязи между риском рецидива и сопутствующими факторами здоровья, которые могут привести к индивидуализированным рекомендациям и повысить шанс выявления рецидива. У пациентов пожилого возраста с очень низким риском рецидива (при НИР-МП и стадии pT0 при морфологическом исследовании после радикальной цистэктомии) выше риск смерти от неонкологических причин, чем риск рецидива РМП. С другой стороны, у больных местнораспространенным РМП или поражением ЛУ риск рецидива выше риска смерти от неонкологических причин в течение более 20 лет [615]. Однако эта модель не валидирована и не включает ряд факторов риска, связанных со смертностью по неонкологическим причинам. Более того, следует учитывать прогностическое значение различных локализаций рецидива. Местный и системный рецидивы связаны с неблагоприятным прогнозом, и раннее выявление не влияет на выживаемость [616]. Несмотря на это, адаптированная по риску схема наблюдения больных РМП выглядит перспективной и заслуживает дальнейшего изучения.

Поскольку опубликовано недостаточно данных по схеме наблюдения, несколько ключевых вопросов включено в недавно проведенный согласительный проект [5, 6]. В разделе 8.6 представлены все положения, по которым достигнут консенсус.

8.4. Оценка функциональных результатов и осложнений

Кроме онкологического наблюдения, пациентам, которым выполняется отведение мочи, необходимо наблюдение функциональных результатов. Осложнения, связанные с отведением мочи, развиваются у 45% больных в течение первых пяти лет наблюдения. Этот показатель со временем увеличивается до более чем 54% через 15 лет наблюдения. По этой причине рекомендуется проводить длительную оценку функциональных результатов [603].

Функциональные осложнения могут быть различными и включают недостаточность витамина B12, метаболический ацидоз, ухудшение функции почек, инфекции, стеноз анастомоза между мочеточником и кишечником, осложнения со стороны стомы у пациентов с подвздошно-кишечным кондуитом и проблемы с удержанием мочи и нарушение опорожнения у больных с ортотопическим резервуаром [603]. В частности, 2/3 женщин требуется катетеризация мочевого пузыря, а почти 45% не могут осуществлять самостоятельное мочеиспускание [592]. Недавно было описано повышение риска переломов после радикальной цистэктомии на 21%, что может быть связано с хроническим метаболическим ацидозом и длительной потерей костной ткани [616].

После радикальной цистэктомии с кишечной пластикой необходимо ежегодно определять уровень витамина B12, поскольку он снижен в 17% случаев [5, 6, 382].

8.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по специфической локализации рецидива

Локализация рецидива	Резюме по данным литературы	УД	Рекомендации	СР
Местный рецидив	Прогноз неблагоприятный. Лечение следует назначать индивидуально в зависимости от местного распространения опухоли	2b	Варианты лечения включают ЛТ, ХТ и, возможно, операцию как по отдельности, так и в комбинации	Сильная
Отдаленный рецидив	Прогноз неблагоприятный	2b	ХТ – это метод первой линии. При наличии единичных метастазов рассмотреть выполнение метастазэктомии на индивидуальной основе	Сильная
ВМП	Факторы риска: многофокусный РМП (неинвазивный РМП и карцинома *in situ* или положительный хирургический край в мочеточнике)		См. рекомендации Европейской ассоциации урологов по раку верхних мочевыводящих путей	Сильная
Вторичная опухоль мочеиспускательного канала	Стадирование и лечение соответствуют таковым при первичной опухоли уретры	3	См. рекомендации Европейской ассоциации урологов по первичному раку уретры	Сильная

*7.8.7. Консенсус EAU-ESMO по лечению поздних стадий и редких гистологических типов рака мочевого пузыря [5, 6]**

Положение консенсуса
После радикальной цистэктомии требуется регулярное наблюдение
После радикальной цистэктомии рекомендуется проводить обследование для выявления второго переходно-клеточного рака
После радикальной цистэктомии в отдельных случаях показано выполнение цитологического исследования мочи и/или цистоскопии (многофокусный рак, карцинома in situ и опухоль простатического отдела уретры)
После мультимодального лечения с радикальной целью в большинстве случаев вначале рекомендуется проводить наблюдение для выявления рецидива каждые 3–4 месяца; через 3 года – каждые 6 месяцев
После мультимодального лечения с радикальной целью в большинстве случаев рекомендуется проводить наблюдение для выявления рецидива
После мультимодального лечения с радикальной целью требуется проводить наблюдение для выявления отдаленных метастазов или рецидива за пределами мочевого пузыря
После мультимодального лечения с радикальной целью в большинстве случаев рекомендуется проводить наблюдение для выявления рецидива в переходно-клеточном эпителии каждые 6 месяцев
После мультимодального лечения с радикальной целью рекомендуется использовать другие методы визуализации мочевого пузыря в дополнение к КТ
При частичном или полном ответе на ХТ у пациентов с метастатическим переходно-клеточным РМП требуется регулярное наблюдение. Методы визуализации зависят от клинических проявлений/симптомов
Для выявления рецидива за пределами мочевого пузыря после мультимодальной терапии с радикальной целью большинству пациентов рекомендуется выполнять КТ органов грудной клетки или брюшной полости
Выполнение КТ органов грудной клетки или брюшной полости для выявления рецидива за пределами мочевого пузыря после мультимодальной терапии с радикальной целью в большинстве случаев можно прекратить через 5 лет
У пациентов после радикальной цистэктомии с радикальной целью и реконструкции мочевого пузыря коррекция кислотно-основного состояния в домашних условиях включает регулярное определение pH и использование бикарбоната натрия, в зависимости от полученных результатов
КТ органов грудной клетки или брюшной полости для выявления рецидива после радикальной цистэктомии с радикальной целью в большинстве случаев можно прекратить через 5 лет
Для выявления рецидива после радикальной цистэктомии большинству пациентов рекомендуется выполнять КТ органов грудной клетки или брюшной полости
Для выявления рецидива переходно-клеточного рака не требуется оценка уровня лактатдегидрогеназы и раково-эмбрионального антигена
После радикальной цистэктомии с кишечной пластикой необходимо ежегодно определять уровень витамина B_{12}

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

9. Литература (представлена в конце издания)

10. Конфликт интересов

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

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

11. Информация по цитированию

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

Ссылка на полную версию рекомендаций оформляется следующим образом:

EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress, Amsterdam, the Netherlands, 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.

Если требуется издатель и/или местоположение:

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

Ссылки на отдельные рекомендации оформляются следующим образом:

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

Клинические рекомендации по первичному раку уретры

G. Gakis, J.A. Witjes (председатель), M. Bruins, R. Cathomas, E. Compérat, N.C. Cowan, A.G. van der Heijden, V. Hernàndez, A. Lorch, M.J. Ribal (вице-председатель), G.N. Thalmann, E. Veskimäe

Помощники в составлении рекомендаций: E. Linares Espinós, Y. Neuzillet, M. Rouanne

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: ???

© Европейская ассоциация урологов, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ 3
   1.1. Цели и задачи 3
   1.2. Состав рабочей группы 3
   1.3. История публикаций и резюме по изменениям 3
      1.3.1. Резюме по изменениям 3
2. МЕТОДЫ 3
   2.1. Поиск данных 3
   2.2. Рецензирование 4
3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ 4
   3.1. Эпидемиология 4
   3.2. Этиология 4
   3.3. Патоморфология 4
4. СТАДИРОВАНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ 5
   4.1. Система стадирования TNM 5
   4.2. Степень злокачественности опухоли 5
   4.4. Рекомендации по стадированию и классификации 6
   4.3. Подготовка препарата для морфологического исследования 6
5. ДИАГНОСТИКА И СТАДИРОВАНИЕ 7
   5.1. Анамнез 7
   5.2. Физикальное обследование 7
   5.3. Цитологическое исследование мочи 7
   5.4. Диагностическая уретроцистоскопия и биопсия 7
   5.5. Инструментальные методы диагностики 7
   5.6. Регионарные лимфоузлы 7
   5.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике и стадированию 8
6. ПРОГНОЗ 8
   6.1. Отдаленная выживаемость при первичном раке уретры 8
   6.2. Прогностические факторы выживаемости при первичном раке уретры 8
   6.3. Резюме по данным литературы по прогнозу 8
7. ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО РАКА УРЕТРЫ 9
   7.1. Лечение локализованного первичного рака уретры у мужчин 9
      7.1.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению первичного рака уретры у мужчин 9
   7.2. Лечение локализованного рака уретры у женщин 9
      7.2.1. Уретрэктомия и органосохраняющая хирургия 9
      7.2.2. Лучевая терапия 9
      7.2.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению локализованного рака уретры у женщин 10
   7.3. Мультимодальное лечение местнораспространенного рака уретры у лиц обоих полов 10
      7.3.1. Введение 10
      7.3.2. Предоперационная химиотерапия на основе цисплатина 10
      7.3.3. Предоперационная химиолучевая терапия при местнораспространенном плоскоклеточном раке уретры 11
      7.3.4. Спасительная терапия при рецидиве после хирургического лечения первичного рака уретры 11
      7.3.5. Лечение пациентов с поражением лимфоузлов 11
      7.3.6. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению первичного рака уретры у пациентов обоих полов 11
   7.4. Лечение переходно-клеточного рака простатического отдела уретры 11
      7.4.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению переходно-клеточного рака простатического отдела уретры 12
   7.5. Метастатическая болезнь 12
8. НАБЛЮДЕНИЕ 14
9. ЛИТЕРАТУРА (представлена в конце издания) 14
10. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ 14
11. ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ 14

1. Введение

1.1. Цели и задачи

Целью настоящих рекомендаций является предоставление последних данных, основанных на доказательствах, по диагностике и лечению пациентов с первичным раком уретры. Если впервые опухоль мочевых путей выявляется в уретре, она считается первичным раком уретры в отличие от вторичного рака уретры, который представляет собой рецидив рака в уретре после диагностики и лечения переходно-клеточного рака в других отделах мочевыводящих путей. Чаще всего вторичный рак уретры развивается после радикальной цистэктомии, выполненной по поводу рака мочевого пузыря [1, 2] (см. главу 7.4 полной версии Рекомендаций ЕАУ по инвазивному и метастатическому раку мочевого пузыря [2]).

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

Рекомендации не являются обязательными для соблюдения и не рассматриваются как юридический стандарт оказания помощи.

1.2. Состав рабочей группы

Настоящие рекомендации подготовлены рабочей группой ЕАУ по инвазивному и метастатическому раку мочевого пузыря. Эта международная многопрофильная группа экспертов включает урологов, онколога, морфолога и рентгенолога. Члены рабочей группы выбраны на основании их опыта, чтобы представлять специалистов, занимающихся лечением пациентов с подозрением на рак уретры. Все эксперты, которые принимали участие в создании документа, направили заявление о возможном конфликте интересов, которое можно посмотреть на сайте ЕАУ: http://www.uroweb.org/guideline/primary-urethral-carcinoma/.

1.3. История публикаций и резюме по изменениям

Европейская ассоциация урологов впервые опубликовала рекомендации по первичному раку уретры в 2013 г. [3]. Настоящее издание представляет собой седьмое обновление рекомендаций.

1.3.1. Резюме по изменениям

Во всем документе проанализирован и обновлен список литературы, если это имело клиническое значение, в частности в следующих разделах:

- разделы 3.1 «Эпидемиология» и 3.2 «Этиология»;
- раздел 4.3 «Подготовка препарата для морфологического исследования»: добавлена новая таблица;
- раздел 6.2 «Прогностические факторы выживаемости при первичном раке уретры»;
- глава 7: добавлен алгоритм по лечению первичного рака уретры.

2. Методы

2.1. Поиск данных

При составлении рекомендаций по первичному раку уретры 2020 г. посредством структурированного поиска найдены, объединены и проанализированы новые данные. Для анализа исследований, в которых представлены данные по раку уретры, проводился обновленный систематический поиск с 30 июня 2018 г. по 3 июля 2019 г. в базе Ovid (Medline), Embase, центральном реестре и базе данных Кокрейновских систематических обзоров. Всего найдено и проанализировано 114 статей, из которых 11 публикаций включены в настоящие рекомендации. Подробная стратегия для поиска доступна по ссылке: https://uroweb.org/guideline/primary-urethral-carcinoma/?type=appendices-publications.

Для каждой рекомендации в онлайн-режиме заполняется форма для определения силы, с учетом ряда основных элементов, на основании модифицированной методологии GRADE [4, 5]. Сила рекомендаций определяется с учетом следующих основных элементов:

1) общее качество данных в поддержку рекомендаций; ссылки, используемые в этом тексте, градируются по степени согласно системе, модифицированной из классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах [6];
2) выраженность эффекта (индивидуальный или комбинированный эффект);
3) убедительность результатов (точность, согласованность, неоднородность и другие статистические или связанные с исследованиями факторы);

4) баланс между желательными и нежелательными исходами;
5) влияние ценностей и предпочтений пациента на вмешательство;
6) точность этих ценностей и предпочтений пациента.

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

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

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

2.2. Рецензирование

Настоящий документ прошел рецензирование перед публикацией в 2015 г. 2.3. Будущие цели

В цели рабочей группы по инвазивному раку мочевого пузыря входит систематический обзор по следующим ключевым направлениям, результаты которого войдут в последующие обновления рекомендаций по первичному раку уретры:

- оценка точности инструментальных методов диагностики (компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ)) в местном стадировании первичного рака уретры и их прогностическое значение при определении тактики лечения;
- (отдаленная) эффективность органосохраняющего хирургического лечения и химиолучевой терапии для сохранения половых органов при локализованных опухолях;
- прогностическое влияние методов неоадъювантной и адъювантной терапии при местнораспространенном раке уретры;
- прогностическое влияние степени трансуретральной резекции предстательной железы перед БЦЖ-терапией по поводу переходно-клеточного рака простатического отдела уретры и простатических протоков;
- терапевтическая эффективность и безопасность ингибиторов программируемой клеточной смерти (лиганд PD-L1) в лечении местнораспространенного первичного рака уретры;
- степень и прогностическая значимость регионарной лимфодиссекции при первичном лечении.

3. Эпидемиология, этиология и патоморфология

3.1. Эпидемиология

Первичный рак уретры считается редким заболеванием и составляет < 1% всех злокачественных опухолей [8] (ICD-O3 код: C68.0 [9]). В 2013 г. распространенность рака уретры в 28 странах ЕС составила 3986 случаев с частотой выявления 1504 новых случая в год и соотношением числа больных мужчин и женщин 2,9:1 [10]. Кроме того, согласно анализу базы Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), пик встречаемости первичного рака уретры приходится на возраст ≥ 75 лет (7,6/миллион). Возрастные показатели составляют 4,3/миллион у мужчин и 1,5/миллион у женщин с практически полным отсутствием больных младше 55 лет (0,2/миллион) [11].

3.2. Этиология

Описаны различные предрасполагающие факторы первичного рака уретры у мужчин, включая стриктуры уретры [12, 13], хроническое раздражение после периодической катетеризации/уретропластики [14–16], наружную лучевую терапию [17], имплантацию радиоактивных зерен [18] и хроническое воспаление уретры/уретрит после инфекций, передаваемых половым путем (кондиломы, вызванные вирусом папилломы человека 16-го типа) [19, 20]. Для рака уретры у женщин факторы риска включают дивертикулы уретры [21–23] и рецидивирующую инфекцию мочевыводящих путей [24]. Синтетические слинги не повышают риск развития первичного рака уретры [25]. Светлоклеточная аденокарцинома может иметь врожденную этиологию [26, 27].

3.3. Патоморфология

Как в проекте RARECARE (Surveillance of Rare Cancers in Europe (Наблюдение редких раков в Европе)), так и в базе данных SEER показано, что переходно-клеточный рак – это наиболее частый гистологический тип первичного рака уретры (54–65%), далее идут плоскоклеточный рак (16–22%) и аденокар-

цинома (10–16%) [10, 28]. В анализе базы SEER, включавшем 2065 пациентов с первичным раком уретры (средний возраст 73 года), выявлено, что наиболее частым типом был переходно-клеточный рак (78%), со значительно более низкими показателями плоскоклеточного рака (12%) и аденокарциномы (5%) [29]. У женщин чаще всего встречается аденокарцинома (38–46,7%), далее идут плоскоклеточный рак (25,4–28,0%), переходно-клеточный рак (24,9–28%) и другие гистологические типы – 6% [30, 31].

4. Стадирование и классификация

4.1. Система стадирования TNM

У мужчин и женщин рак уретры стадируется согласно 8-му изданию классификации TNM [9] (табл. 4.1). Следует отметить, что существует отдельная классификация для рака простатического отдела уретры [9]. Важно, что при раке, развивающемся в дивертикуле уретры, неприменима стадия T2, поскольку в дивертикуле отсутствуют периуретральные мышцы [32].

Таблица 4.1. Классификация TNM по раку уретры (8-е издание) [9]

T – первичная опухоль (мужчины и женщины) Tx – первичную опухоль нельзя оценить T0 – нет данных за первичную опухоль **Уретра (мужчины и женщины)** Ta – неинвазивная папиллярная опухоль Tis – карцинома *in situ* T1 – опухоль прорастает субэпителиальную соединительную ткань T2 – опухоль прорастает любую из следующих структур: губчатое тело уретры, предстательную железу, периуретральные мышцы T3 – опухоль прорастает любую из следующих структур: кавернозное тело, капсулу предстательной железы, переднюю стенку влагалища, шейку мочевого пузыря (экстрапростатическое прорастание) T4 – опухоль прорастает другие прилежащие органы (инвазия в мочевой пузырь)
Переходно-клеточный рак предстательной железы Tx – первичную опухоль нельзя оценить Tis pu – карцинома *in situ* в простатическом отделе уретры Tis pd – карцинома *in situ* в простатических протоках T1 – опухоль прорастает субэпителиальную соединительную ткань (только в случае одновременного поражения простатического отдела уретры) T2 – опухоль прорастает любую из следующих структур: губчатое тело уретры, строму предстательной железы, периуретральные мышцы T3 – опухоль прорастает любую из следующих структур: кавернозное тело, капсулу предстательной железы, шейку мочевого пузыря (экстрапростатическое прорастание) T4 – опухоль прорастает другие прилежащие органы (инвазия в мочевой пузырь или прямую кишку)
N – регионарные лимфоузлы Nx – регионарные лимфоузлы нельзя оценить N0 – нет поражения регионарных лимфоузлов N1 – метастазы в один лимфоузел N2 – метастазы в несколько лимфоузлов
M – отдаленные метастазы M0 – нет отдаленных метастазов M1 – есть отдаленные метастазы

4.2. Степень злокачественности опухоли

Предыдущая классификация ВОЗ 1973 г., в которой переходно-клеточные раки разделяли на три степени злокачественности (G1–G3), заменена системой градирования 2004 г., по которой переходно-клеточные раки включают папиллярную переходно-клеточную опухоль низкого злокачественного потенциала (PUNLMP), низкой и высокой степени злокачественности. Непереходно-клеточные раки уретры градируются по триномиальной системе на хорошо дифференцированные (G1), умеренно дифференцированные (G2) и плохо дифференцированные опухоли (G3) [33]. В таблице 4.2 приведены различные системы градирования, согласно классификациям ВОЗ 1973 и 2004 гг. [33]. Классификация 2004 г. соответствует новой классификации ВОЗ 2016 г. [34].

Таблица 4.2. Патоморфологическое градирование переходно-клеточного и непереходно-клеточного первичного рака уретры [33]

PUNLMP	Папиллярная переходно-клеточная опухоль низкого злокачественного потенциала
Низкая степень злокачественности	Хорошо дифференцированные
Высокая степень злокачественности	Плохо дифференцированные

Непереходно-клеточные раки уретры	
Gx	Степень злокачественности опухоли не может быть оценена
G1	Хорошо дифференцированные
G2	Умеренно дифференцированные
G3	Плохо дифференцированные

4.3. Подготовка препарата для морфологического исследования

Подготовка препарата должна проводиться в соответствии с общими правилами, опубликованными группой International Collaboration on Cancer Reporting [35].

Таблица 4.3. Обязательные и рекомендованные элементы для морфологического описания препарата уретры после уретрэктомии [9, 35]

Обязательные		**Рекомендованные**	
Тип операции		Клиническая информация	Анамнез заболеваний мочевыводящих путей или отдаленных метастазов
Дополнительно направленный материал			Ранее проводимое лечение
Максимальный размер опухоли	Нельзя оценить		Другая клиническая информация
	Макроскопически опухоль отсутствует	Очаговость опухоли	
	Максимальный размер опухоли (самой крупной)	Другие размеры самой крупной опухоли	
Макроскопическая локализация опухоли		Описание подготовки срезов	
Макроскопическая степень инвазии		Сопутствующие изменения эпителия	
Гистологический тип опухоли	Гистологический подтип/варианты (переходно-клеточный рак)	Распространение за капсулу узла при поражении регионарного лимфоузла(ов)	
Неинвазивная карцинома		Сопутствующая патология	
Степень злокачественности опухоли		Дополнительные исследования	
Микроскопическая степень инвазии			
Лимфососудистая инвазия			
Хирургический край			
Регионарные лимфоузлы	В препарате отсутствуют регионарные лимфоузлы		

4.4. Рекомендации по стадированию и классификации

Рекомендации	**УД**	**СР**
Патологическое стадирование и определение степени злокачественности первичного рака уретры проводятся согласно классификации TNM 2017 г. и системе градирования ВОЗ 2004/2016 гг.	3	Сильная

5. Диагностика и стадирование

5.1. Анамнез

При появлении клинических симптомов у большинства пациентов (45–57%) с первичным раком уретры выявляется местнораспространенный процесс (T3/T4) [36]. При первичном обращении до 62% больных описывают макрогематурию или кровянистые выделения из уретры. Другие симптомы местнораспространенного рака включают экстрауретральное образование (52%), инфравезикальную обструкцию (48%), тазовую боль (33%), уретро-кожный свищ (10%), формирование абсцесса (5%) или боль при половом акте [36].

5.2. Физикальное обследование

У мужчин физикальное обследование должно включать пальпацию наружных половых органов на предмет возможных уплотнений или образований, а также пальцевое ректальное исследование [37]. У женщин проводится более глубокое исследование таза с тщательной оценкой и пальпацией уретры, особенно в случае первичного появления ирритативного или обструктивного мочеиспускания. Кроме того, при необходимости для местного стадирования и исключения наличия колоректального рака или гинекологических опухолей показана бимануальная пальпация под общей анестезией. Двустороннюю пальпацию паховых лимфоузлов проводят для оценки наличия увеличенных лимфоузлов, с описанием их локализации, размера и подвижности [38].

5.3. Цитологическое исследование мочи

При подозрении на первичный рак уретры необходимо проводить цитологическое исследование мочи по Парижской системе [39]. Роль цитологического исследования мочи при первичном раке уретры ограничена, и его чувствительность варьирует от 55 до 59% [40]. Частота выявления зависит от гистологического типа. У мужчин чувствительность метода в отношении переходно-клеточного и плоскоклеточного рака составляет 80 и 50%, а у женщин – 50 и 77% соответственно [40].

5.4. Диагностическая уретроцистоскопия и биопсия

Диагностическая уретроцистоскопия и биопсия позволяют провести первичную оценку опухоли уретры в отношении распространенности, локализации и гистологического типа [37]. Для точной патоморфологической оценки хирургического края необходимо маркировать зоны биопсии (проксимальный и дистальный край) и отправлять их морфологу вместе с клиническими данными. Чтобы получить всю необходимую информацию, забор, подготовка и исследование биоптатов должны проводиться в соответствии с рекомендациями группы International Collaboration on Cancer Reporting (см. табл. 4.3) [35].

Для исключения наличия сопутствующей опухоли мочевого пузыря необходимо провести тщательное цистоскопическое исследование [41]. Холодная биопсия биотомом позволяет выполнить точный забор ткани для гистологического исследования и избежать повреждения ткани. У пациентов с более крупными опухолями для гистологической оценки проводится трансуретральная резекция (у мужчин можно использовать турникет для остановки кровотока в половом члене) [42]. При подозрении на переходно-клеточный рак простатического отдела уретры или простатических протоков трансуретральная (ТУР) биопсия простатического отдела уретры (5 и 7 часов от шейки мочевого пузыря и дистально в зоне семенного бугорка) позволяет повысить частоту выявления опухоли [43].

5.5. Инструментальные методы диагностики

Инструментальная диагностика при раке уретры позволяет оценить местное распространение опухоли и наличие отдаленных метастазов. При МРТ можно провести местное стадирование и определить поражение регионарных лимфоузлов, в частности паховых и тазовых [44–46]. Для исключения отдаленных метастазов показана КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, а всем пациентам с инвазивным раком (> cT1N0M0) – КТ органов грудной клетки и брюшной полости [47]. При необходимости визуализации верхних мочевыводящих путей показана КТ-урография с экскреторной фазой [48].

5.6. Регионарные лимфоузлы

В отличие от рака полового члена (41%) [49] увеличение лимфоузлов при раке уретры чаще свидетельствует о метастатическом поражении (84%) [50–52]. У мужчин лимфатические сосуды от передней уретры идут в поверхностные и глубокие паховые лимфатические узлы и далее в тазовые

(наружные, запирательные и внутренние подвздошные) лимфоузлы. Напротив, лимфатические сосуды от задней уретры идут в тазовые лимфоузлы. У женщин лимфатический дренаж проксимальной трети уретры идет в цепочку тазовых лимфоузлов, а от дистальных двух третей – в поверхностные и глубокие паховые лимфоузлы [53, 54].

5.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике и стадированию

Резюме по данным литературы	УД
При клиническом увеличении паховых или тазовых лимфоузлов на морфологическом исследовании часто определяется метастатическое поражение	3

Рекомендации	УД	СР
Диагностика рака уретры включает уретроцистоскопию с биопсией и цитологическим исследованием мочи	3	Сильная
Для оценки отдаленных метастазов необходимо проводить КТ органов грудной клетки и брюшной полости	3	Сильная
МРТ органов малого таза является предпочтительным методом оценки местного распространения рака уретры и увеличения регионарных лимфоузлов	3	Сильная

6. Прогноз

6.1. Отдаленная выживаемость при первичном раке уретры

Согласно проекту RARECARE, средние показатели одно- и пятилетней общей выживаемости у пациентов с раком уретры в Европе составляют 71 и 54% соответственно [10]. При более длительном наблюдении, согласно анализу базы данных SEER, включавшему 2651 случай частых и 257 случаев редких морфологических вариантов первичного рака уретры, медианы десятилетней общей выживаемости составляют 42,4 и 31,9% соответственно [55], а показатели канцероспецифической выживаемости – 68 и 60% соответственно [11].

6.2. Прогностические факторы выживаемости при первичном раке уретры

В Европе отсутствуют значительные половые различия показателей средней пятилетней общей выживаемости [10, 31]. Прогностические факторы низкой выживаемости при первичном раке уретры включают:

- пожилой возраст (> 65 лет) и афроамериканскую расу [10, 31, 56];
- стадию, степень злокачественности, поражение лимфоузлов [51] и наличие метастазов [29];
- размер и проксимальную локализацию опухоли [29];
- объем хирургического вмешательства и тип лечения [29, 56];
- гистологический тип [10, 29, 56, 57];
- наличие сопутствующего рака мочевого пузыря [41];
- локализацию рецидива (в уретре или за ее пределами) [58].

При интерпретации этих результатов необходимо учитывать некоторые ограничения. В голландском исследовании число больных было небольшим (n = 91) [57]. В исследовании базы данных SEER сравнивали прогностические факторы для редких (n = 257) и частых морфологических типов (n = 2651). Возраст > 60 лет, расовая принадлежность (европеоидная раса и остальные варианты), стадия T (T3/T4 и Ta-T2) и M (M1 и M0) были независимыми прогностическими факторами общей и канцероспецифической выживаемости при редких морфологических вариантах [55].

6.3. Резюме по данным литературы по прогнозу

Резюме по данным литературы	УД
Факторы риска выживаемости при первичном раке уретры включают возраст, расовую принадлежность, стадию опухоли, степень злокачественности, поражение лимфоузлов, наличие отдаленных метастазов, гистологический тип, размер опухоли, локализацию опухоли, наличие сопутствующего рака мочевого пузыря и тип и вид лечения	3

7. Лечение первичного рака уретры

7.1. Лечение локализованного первичного рака уретры у мужчин

Раньше подходы к лечению рака передней уретры у мужчин соответствовали таковым при раке полового члена и включали обширное иссечение первичного очага с широкими краями резекции [37]. Показатели выживаемости при опухолях дистальной уретры значительно выше, чем при проксимальных опухолях [59]. В связи с этим оптимизация лечения дистального рака уретры стала центром внимания врачей для улучшения функциональных результатов и качества жизни, без ущерба онкологической безопасности. В ретроспективных сериях мужчин с раком передней уретры стадии pT1-3N0-2, которым проводилась органосохраняющая операция на половом члене с дополнительной подвздошной/паховой лимфодиссекцией при клиническом подозрении на поражение лимфоузлов, не получено данных за местный рецидив даже при крае резекции < 5 мм (медиана наблюдения 17–37 месяцев) [60]. Эти данные свидетельствуют о том, что прогноз определяется преимущественно степенью поражения лимфоузлов. В недавно опубликованных исследованиях получены сопоставимые результаты по органосохраняющей хирургии [61, 62]. Напротив, по данным другого исследования, при проведении органосохраняющего лечения по поводу дистального отдела уретры риск прогрессирования выше при наличии положительного проксимального края резекции, который чаще выявлялся у больных с лимфососудистой и периневральной инвазией в первичной опухоли [61].

7.1.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению первичного рака уретры у мужчин

Резюме по данным литературы	УД
Выполнение резекции уретры при опухолях дистального отдела с минимальным хирургическим краем не повышает риск местного рецидива	3

Рекомендации	УД	СР
Дистальная уретрэктомия служит альтернативой ампутации полового члена при локализованных опухолях передней уретры, если можно получить отрицательный хирургический край	3	Слабая
При выполнении органосохраняющего лечения необходимо провести оценку проксимального края уретры по всей окружности	3	Сильная

7.2. Лечение локализованного рака уретры у женщин

7.2.1. Уретрэктомия и органосохраняющая хирургия

У женщин с локализованным раком уретры наиболее эффективным подходом является первичная радикальная уретрэктомия с удалением всей периуретральной ткани от бульбокавернозных мышц с обеих сторон и дистально до лобкового симфиза и шейки мочевого пузыря со всеми прилегающими мягкими тканями. При поражении дистального отдела уретры у женщин показаны удовлетворительные функциональные результаты ушивания шейки мочевого пузыря с формированием аппендиковезикостомы [37].

В недавно опубликованных исследованиях описаны результаты лечения женщин преимущественно с раком передней уретры, у которых сравнивали органосохраняющую операцию или лучевую терапию и первичную уретрэктомию, с целью сохранения целостности и функции нижних мочевыводящих путей [64, 65]. При отдаленном наблюдении с медианой 153–175 месяцев частота местного рецидива у женщин после резекции уретры с интраоперационным анализом замороженных срезов составила 22–60% и крае дистальной резекции > 2 см. После дополнительных реконструктивных вмешательств у 42% пациенток развилось вторичное недержание мочи [64, 65].

Абляативные методы хирургического лечения, такие как трансуретральная или лазерная резекция, применяемые при небольших дистальных опухолях, дают высокие показатели местного рецидива, до 16%, с канцероспецифической выживаемостью 50%. Это подчеркивает критическую роль удаления первичной опухоли у женщин с раком дистального отдела уретры для предотвращения местного или системного прогрессирования [64].

7.2.2. Лучевая терапия

Эффективность лучевой терапии у женщин изучали в ряде ранних исследований со средним периодом наблюдения 91–105 месяцев [66]. При медиане кумулятивной дозы облучения 65 Гр (диапазон 40–106 Гр) показатели пятилетней выживаемости без местного рецидива составили 64%, а семи-

летней канцероспецифической выживаемости – 49% [66]. В большинстве случаев местный рецидив развивается в течение двух лет после первичного лечения (95%) [66]. Степень распространения рака уретры является единственным фактором, который независимо коррелирует с безрецидивной выживаемостью, в отличие от вида лучевой терапии (наружная лучевая или интерстициальная брахитерапия) [66]. В одном исследовании добавление брахитерапии к наружной лучевой терапии позволило снизить риск местного рецидива в 4,2 раза [67]. Важно отметить, что при достижении онкологического контроля наблюдаются высокие показатели осложнений со стороны органов таза (49%), включая стриктуры уретры, свищи, некроз, цистит и/или кровотечение, с частотой осложнений тяжелой степени 30% [66].

7.2.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению локализованного рака уретры у женщин

Резюме по данным литературы	**УД**	**СР**
При опухолях дистального отдела уретры органосохраняющие операции и местная лучевая терапия служат альтернативой первичной уретрэктомии, но они связаны с более высоким риском местного рецидива и отдаленных осложнений	3	B

Рекомендации	**УД**	**СР**
Дистальная уретрэктомия служит альтернативой первичной уретрэктомии у женщин с опухолями передней уретры, если можно получить отрицательный хирургический край	3	Слабая
Местная лучевая терапия служит альтернативой первичной уретрэктомии у женщин с локализованными опухолями уретры, но при этом необходимо обсуждать возможные осложнения	3	Слабая

7.3. Мультимодальное лечение местнораспространенного рака уретры у лиц обоих полов

7.3.1. Введение

Мультимодальная терапия первичного рака уретры включает радикальное хирургическое вмешательство в комбинации с химиотерапией и при необходимости дополнительной лучевой терапией [68]. При местнораспространенном раке мультимодальная терапия используется недостаточно часто (16%), несмотря на хорошие результаты [68] и тот факт, что она дает преимущество в общей выживаемости при первичном переходно-клеточном раке уретры [69–71]. В крупном ретроспективном когортном исследовании у пациентов с местнораспространенным первичным раком уретры показано повышение общей выживаемости при проведении адъювантной лучевой терапии после хирургического лечения [72].

7.3.2. Предоперационная химиотерапия на основе цисплатина

В отношении местного рецидива накапливаются данные о том, что МРТ представляет собой точный метод мониторинга ответа опухоли на неоадъювантную химиолучевую терапию и оценки степени распространения опухоли перед радикальной операцией [73].

В ретроспективных исследованиях показана эффективность современных режимов полихимиотерапии на основе цисплатина при распространенном первичном раке уретры, с длительной выживаемостью даже при поражении лимфоузлов. Более того, подчеркивается критическое влияние хирургического лечения после химиотерапии на отдаленную выживаемость больных местнораспространенным раком уретры.

В исследовании, включавшем 124 пациента, периоперационная химиотерапия на основе препаратов платины проводилась 39 больным (31%) с местнораспространенным первичным раком уретры (≥ cT3 и/или cN+) (в 12 случаях неоадъювантная химиотерапия, в 6 случаях – неоадъювантная химиолучевая терапия и в 21 случае – адъювантная химиотерапия). Неоадъювантная химиолучевая или химиотерапия превосходила адъювантную химиотерапию после хирургического лечения или операцию в виде монотерапии по выживаемости у пациентов с местнораспространенным первичным раком уретры (≥ cT3 и/или cN+) [72]. В другом исследовании 44 пациентов с местнораспространенным первичным раком уретры описаны результаты неоадъювантной полихимиотерапии на основе цисплатина у 21 больного в зависимости от гистологического типа опухоли. Общая частота ответа для различных режимов составила 72%, а медиана общей выживаемости для всей когорты – 32 месяца [50].

7.3.3. Предоперационная химиолучевая терапия при местнораспространенном плоскоклеточном раке уретры

В ряде исследований изучалась клиническая эффективность предоперационной местной лучевой терапии с одновременной радиосенсибилизирующей химиотерапией в качестве альтернативы хирургическому лечению. Этот подход позволяет сохранить половые органы [75–79]. В самых крупных и недавно опубликованных исследованиях приводятся результаты лечения 25 больных первичным местнораспространенным раком уретры, которые получали два цикла 5-фторурацила и митомицина С в сочетании с наружной лучевой терапией. Примерно у 80% пациентов наблюдается полный ответ на первичную химиолучевую терапию. Показатели пятилетней общей и канцероспецифической выживаемости составили 52 и 68% соответственно. В обновленной публикации спасительную операцию после химиолучевой терапии проводили только при ее неэффективности или местном рецидиве, но она не приводила к улучшению выживаемости [75].

7.3.4. Спасительная терапия при рецидиве после хирургического лечения первичного рака уретры

По данным многоцентрового исследования, у больных, которым проводилось хирургическое лечение, а в случае рецидивной одиночной или сопутствующей опухоли уретры выполнялась спасительная терапия (операция или лучевая терапия), показатели выживаемости сопоставимы с пациентами, у которых никогда не развивался рецидив после первичного лечения [58].

7.3.5. Лечение пациентов с поражением лимфоузлов

Контроль над лимфоузлами при раке уретры достигается путем регионарной лимфодиссекции [37], лучевой терапии [66] или химиотерапии [50]. В настоящее время не получено убедительных данных в поддержку профилактической двусторонней паховой и/или тазовой лимфодиссекции у всех больных раком уретры [52]. Однако у пациентов с клинически увеличенными паховыми/тазовыми лимфоузлами или инвазивным раком рекомендуется выполнять регионарную лимфодиссекцию при первичном лечении, поскольку при ограниченном распространении можно добиться полного излечения [37].

7.3.6. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению первичного рака уретры у пациентов обоих полов

Резюме по данным литературы	**УД**
При местнораспространенном раке уретры химиотерапия на основе цисплатина в неоадъювантном режиме улучшает выживаемость по сравнению с адъювантной химиотерапией или операцией в виде монотерапии	3
При местнораспространенном плоскоклеточном раке уретры химиолучевая терапия служит альтернативой хирургическому лечению	3

Рекомендации	**УД**	**СР**
В лечении пациентов с местнораспространенным раком уретры должна участвовать многопрофильная команда, включая уролога, лучевого онколога и онколога	4	Сильная
При проведении химиотерапии перед операцией по поводу местнораспространенного первичного рака уретры с целью излечения необходимо использовать препараты платины	3	Слабая
При местнораспространенном плоскоклеточном раке уретры для сохранения органа можно предлагать комбинацию радикальной химиолучевой терапии и радиосенсибилизирующей химиотерапии	3	Слабая
При рецидиве рака уретры после первичного лечения показана спасительная терапия (хирургическое вмешательство или лучевая терапия)	3	Слабая

7.4. Лечение переходно-клеточного рака простатического отдела уретры

При переходно-клеточном раке простатического отдела уретры стадии Ta или Tis показана эффективность местного консервативного лечения с обширной трансуретральной резекцией и последующей инстилляцией вакцины БЦЖ [80]. У больных, которым проводится ТУР предстательной железы перед БЦЖ-терапией, частота полного ответа выше по сравнению с больными, которым не выполняется ТУР предстательной железы (95 и 66%) [81]. При ТУР предстательной железы повышен риск недооценки степени местного распространения рака простатической уретры, особенно у больных с поражением протоков или стромы [82]. В менее крупных исследованиях частота

ответа на БЦЖ-терапию у пациентов с поражением простатических протоков составила от 57 до 75% [80, 83]. В ряде ранних публикаций описаны хорошие онкологические результаты радикальной цистпростатэктомии в качестве первичного метода лечения рака простатического отдела уретры с поражением протоков [84, 85]. В исследовании 24 пациентов с вовлечением простатической стромы, которым выполняли радикальную цистпростатэктомию с картированием лимфоузлов, регионарные метастазы были выявлены в 12 случаях, с увеличением пропорции пораженных лимфоузлов выше бифуркации подвздошной артерии [86].

7.4.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению переходно-клеточного рака простатического отдела уретры

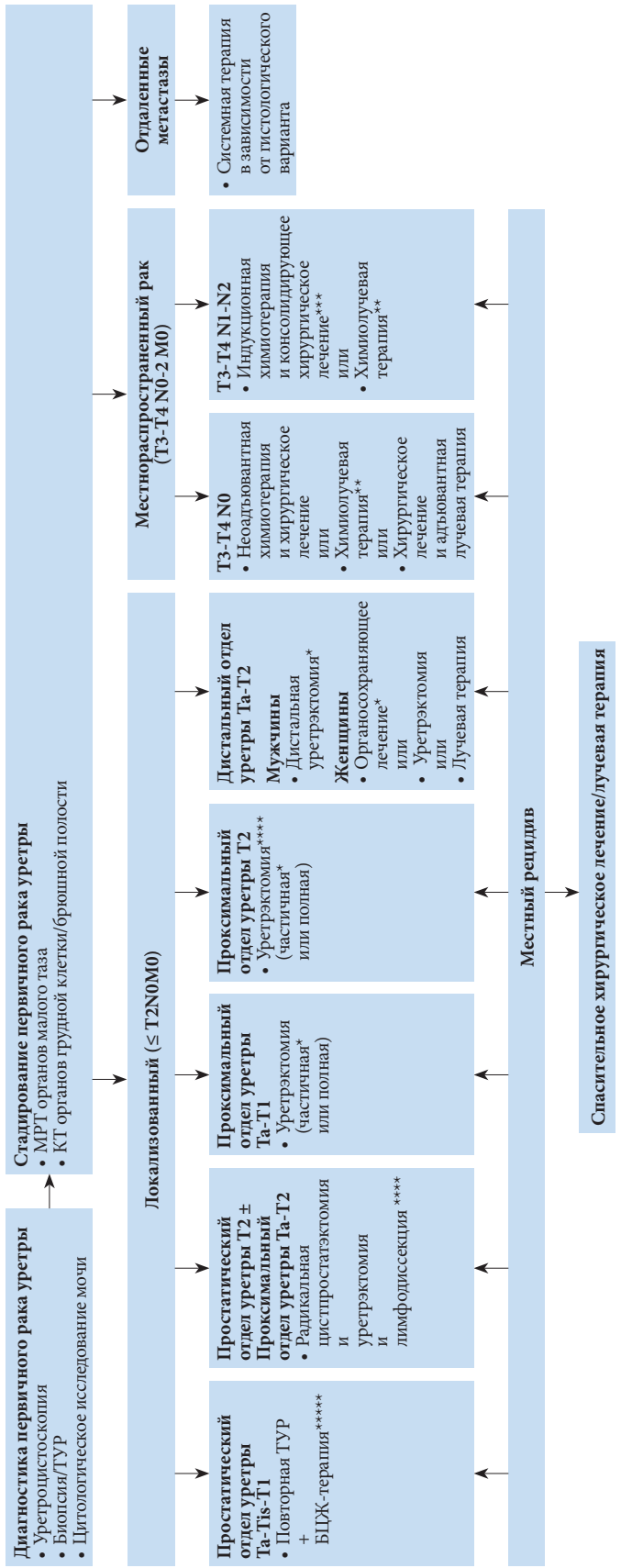
Резюме по данным литературы	**УД**
ТУР предстательной железы у пациентов с раком простатического отдела уретры повышает эффективность последующей БЦЖ-терапии в отношении частоты полного ответа	3

Рекомендации	**УД**	**СР**
Пациентам с неинвазивным раком уретры или карциномой *in situ* простатического отдела уретры и простатических протоков можно предлагать органосохраняющее лечение, включая ТУР и БЦЖ-терапию	3	Сильная
При неинвазивном раке уретры или карциноме in situ для повышения эффективности БЦЖ-терапии необходимо предварительно проводить ТУР предстательной железы	3	Слабая
Показания к цистпростатэктомии с расширенной лимфодиссекцией включают неэффективность БЦЖ-терапии или обширное поражение протоков или стромы предстательной железы	3	Сильная

7.5. Метастатическая болезнь

В литературе не представлено исследований, в которых отдельно бы изучали лечение метастатического первичного рака уретры. Выбор системной терапии зависит от гистологического типа опухоли. При уротелиальном раке можно следовать рекомендациям ЕАУ по метастатическому РМП [2]. Несмотря на то что пациентов с первичным раком уретры включали в крупные исследования по иммунотерапии, к настоящему времени не проводилось анализа подгрупп в отношении показателей ответа [87].

Рис. 7.1. Лечение первичного рака уретры



** При планировании сохранения полового члена/уретры или частичной уретрэктомии должно быть морфологическое исследование по всей окружности уретры.*
*** Плоскоклеточный рак.*
**** При увеличении лимфоузлов показана регионарная лимфодиссекция (стадия cN+).*
***** Рассмотреть неоадъювантную химиотерапию.*
****** При обширной опухоли или отсутствии ответа на БЦЖ-терапию: рассмотреть первичную цистпростатэктомию ± уретрэктомию + лимфодиссекцию.*

8. Наблюдение

Учитывая низкую распространенность первичного рака уретры, протоколы наблюдения систематически не изучались. Поэтому мы считаем целесообразным использовать схемы наблюдения в соответствии с факторами риска каждого больного (раздел 6.2). У пациентов, которым проводится органосохраняющая хирургия уретры, наблюдение должно быть более интенсивным, включая цитологическое исследование мочи, уретроцистоскопию и поперечно-срезовые методы визуализации, несмотря на отсутствие данных литературы.

9. Литература (представлена в конце издания)

10. Конфликт интересов

Все члены рабочей группы ЕАУ по мышечно-инвазивному и метастатическому раку мочевого пузыря предоставили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация доступна на сайте Европейской ассоциации урологов: www.uroweb.org/guidelines/primary-urethral-carcinoma/. Данные рекомендации были созданы при финансовой поддержке ЕАУ. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. ЕАУ – некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций ЕАУ не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.

11. Информация по цитированию

Формат, по которому необходимо цитировать рекомендации ЕАУ, варьирует в зависимости от типа журнала. Соответственно может отличаться количество авторов или, например, данные об издателе, местоположении или номере ISBN.
Ссылка на полную версию рекомендаций оформляется следующим образом:
EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress, Amsterdam, the Netherlands, 2020.
ISBN 978-94-92671-07-3.
Если требуется издатель и/или местоположение:
EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/
Ссылки на отдельные рекомендации оформляются следующим образом:
Имена авторов. Название источника. Тип публикации. ISBN. Издатель и его местоположение, год.

Клинические рекомендации по раку предстательной железы

N. Mottet (председатель), P. Cornford (вице-председатель), R.C.N. van den Bergh, E. Briers (представитель пациентов), M. De Santis, S. Fanti, S. Gillessen, J. Grummet, A.M. Henry, T.B. Lam, M.D. Mason, T.H. van der Kwast, H.G. van der Poel, O. Rouvière, I.G. Schoots. D. Tilki, T. Wiegel

Помощники в составлении рекомендаций: T. Van den Broeck, M. Cumberbatch, N. Fossati, G. Gandaglia, N. Grivas, M. Lardas, M. Liew, L. Moris, D.E. Oprea-Lager, P-P.M. Willemse

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование:

© Европейская ассоциация урологов, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ 8
   - 1.1. Цели и задачи 8
   - 1.2. Состав рабочей группы 8
     - 1.2.1. Благодарности 8
   - 1.3. Доступные публикации 8
   - 1.4. История публикаций и резюме по изменениям 8
     - 1.4.1. История публикаций 8
     - 1.4.2. Резюме по изменениям 8
2. МЕТОДЫ 12
   - 2.1. Поиск данных 12
   - 2.2. Рецензирование 13
   - 2.3. Будущие цели 13
3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ЭТИОЛОГИЯ 13
   - 3.1. Эпидемиология 13
   - 3.2. Этиология 14
     - 3.2.1. Семейный анамнез/генетические факторы 14
     - 3.2.2. Факторы риска 14
       - 3.2.2.1. Метаболический синдром 15
       - 3.2.2.2. Диетические факторы 15
       - 3.2.2.3. Гормонально активные препараты 16
       - 3.2.2.4. Другие факторы риска 16
     - 3.2.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по эпидемиологии и этиологии 16
4. КЛАССИФИКАЦИЯ И СИСТЕМЫ СТАДИРОВАНИЯ 16
   - 4.1. Классификация 16
   - 4.3. Прогностическая значимость стратификации 18
   - 4.4. Рекомендации по классификации и стадированию 18
5. ДИАГНОСТИКА 18
   - 5.1. Скрининг и раннее выявление 18
     - 5.1.1. Скрининг 18
     - 5.1.2. Раннее выявление 20
     - 5.1.3. Рекомендации по скринингу и раннему выявлению 21
   - 5.2. Клиническая диагностика 21
     - 5.2.1. Пальцевое ректальное исследование 21
     - 5.2.2. Простатический специфический антиген 21
       - 5.2.2.1. Плотность ПСА 22
       - 5.2.2.2. Скорость нарастания ПСА, время удвоения уровня ПСА 22
       - 5.2.2.3. Соотношение свободного и общего ПСА 22
       - 5.2.2.4. Дополнительные анализы 22
       - 5.2.2.5. Анализы мочи: маркер ПСА-3/SelectMDX/Mi Prostate score (MiPS)/ExoDX 22
       - 5.2.2.6. Рекомендации по оценке риска у бессимптомных мужчин 23
     - 5.2.3. Первичная биопсия предстательной железы 23
     - 5.2.4. Роль методов визуализации в диагностике рака предстательной железы 24
       - 5.2.4.1. Трансректальное ультразвуковое исследование и другие методы ультразвукового исследования 24
       - 5.2.4.2. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография 24
       - 5.2.4.3. Резюме по данным литературы и практические вопросы по выполнению мпМРТ перед биопсией 29

5.2.4.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по методам визуализации 30
5.2.5. Повторная биопсия 30
5.2.5.1. Повторная биопсия при отрицательном результате предыдущей биопсии 30
5.2.5.2. Сатурационная биопсия 31
5.2.6. Процедура биопсии ПЖ 31
5.2.6.1. Зоны для биопсии и количество столбиков 31
5.2.6.2. Антибиотики перед биопсией 31
5.2.6.3. Местная анестезия 32
5.2.6.4. Осложнения 32
5.2.6.5. Биопсия семенных пузырьков 33
5.2.6.6. Биопсия переходной зоны 33
5.2.6.7. Тонкоигольная аспирационная биопсия 33
5.2.7. Патоморфологическое исследование пункционных биоптатов предстательной железы 33
5.2.7.1. Обработка биоптатов 33
5.2.7.2. Микроскопическое исследование и заключение 33
5.2.7.3. Анализ тканевых прогностических биомаркеров 34
5.2.7.4. Патоморфологическое исследование препарата после радикальной простатэктомии 34
5.2.8. Рекомендации по диагностике рака предстательной железы 37
5.3. Диагностика: стадирование 37
5.3.1. Оценка стадии T 37
5.3.1.1. Трансректальное ультразвуковое исследование 37
5.3.1.2. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография 37
5.3.2. Определение стадии N 38
5.3.2.1. Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография 38
5.3.2.2. Позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография с холином 38
5.3.2.3. ПЭТ/КТ с простатспецифическим мембранным антигеном 39
5.3.3. Определение стадии M 39
5.3.3.1. Остеосцинтиграфия 39
5.3.3.2. ПЭТ и ПЭТ/КТ с фторидом, ПЭТ/КТ с холином и МРТ 40
5.3.3.3. ПЭТ/КТ с простатспецифическим мембранным антигеном 40
5.3.4. Резюме по данным литературы и практические рекомендации по первичному определению стадии N/M 41
5.3.5. Рекомендации по стадированию рака предстательной железы 41
5.4. Оценка состояния здоровья и ожидаемой продолжительности жизни 41
5.4.1. Введение 41
5.4.3. Оценка состояния здоровья 42
5.4.3.1. Сопутствующие заболевания 42
5.4.3.2. Нарушение питания 42
5.4.2. Ожидаемая продолжительность жизни 42
5.4.3.3. Когнитивное нарушение 43
5.4.3.4. Физическое состояние 43
5.4.4. Заключение 43
5.4.5. Рекомендации по оценке состояния здоровья и ожидаемой продолжительности жизни у пожилых мужчин 45
6. ЛЕЧЕНИЕ 45
6.1. Варианты лечения 45
6.1.1. Отсроченное лечение (выжидательная тактика/активное наблюдение) 45
6.1.1.2. Активное наблюдение 46
6.1.1.1. Определение 46
6.1.1.3. Выжидательная тактика 47
6.1.1.4. Исследование ProtecT 48

6.1.2. Радикальная простатэктомия 48
6.1.2.1. Введение 48
6.1.2.2. Предоперационная подготовка 49
6.1.2.3. Хирургические подходы 49
6.1.2.4. Ранние и поздние осложнения радикальной простатэктомии 54
6.1.2.5. Сравнение эффективности радикальной простатэктомии и других методов лечения локализованного рака предстательной железы 55
6.1.3. Лучевая терапия 56
6.1.3.1. Дистанционная лучевая терапия 56
6.1.3.2. Протонная лучевая терапия 63
6.1.3.3. Брахитерапия 63
6.1.3.4. Осложнения дистанционной лучевой терапии и брахитерапии 64
6.1.4. Гормональная терапия 65
6.1.4.1. Введение 65
6.1.5. Экспериментальные методы лечения 68
6.1.5.1. Введение 68
6.1.5.2. Криоаблация предстательной железы 68
6.1.5.3. HIFU 68
6.1.5.4. Фокальная терапия рака предстательной железы 68
6.1.6. Общие рекомендации по активному лечению 70
6.1.7. Обсуждение вариантов лечения 70
6.2. Тактика лечения в зависимости от стадии рака предстательной железы 70
6.2.1. Лечение рака предстательной железы низкого риска 70
6.2.1.1. Активное наблюдение 70
6.2.1.2. Рекомендации по лечению рака предстательной железы низкого риска 72
6.2.2. Лечение локализованного рака предстательной железы промежуточного риска 73
6.2.2.1. Активное наблюдение 73
6.2.2.2. Хирургическое лечение 73
6.2.2.3. Лучевая терапия 73
6.2.1.2. Рекомендации по лечению рака предстательной железы низкого риска 74
6.2.2.4. Другие варианты первичного лечения рака предстательной железы промежуточного риска (экспериментальные методы) 74
6.2.3. Лечение локализованного рака предстательной железы высокого риска 75
6.2.3.1. Радикальная простатэктомия 75
6.2.3.2. Дистанционная лучевая терапия 75
6.2.3.4. Рекомендации по лечению локализованного рака предстательной железы высокого риска 76
6.2.4. Лечение местнораспространенного рака предстательной железы 76
6.2.4.1. Хирургическое лечение 76
6.2.3.3. Другие варианты первичного лечения локализованного рака предстательной железы, кроме радикальной простатэктомии и лучевой терапии 76
6.2.4.2. Лучевая терапия при местнораспространенном раке предстательной железы 77
6.2.4.3. Лечение РПЖ стадии cN1 77
6.2.4.4. Другие варианты первичного лечения, кроме радикальной простатэктомии и лучевой терапии 77
6.2.4.5. Рекомендации по лечению местнораспространенного рака предстательной железы 78
6.2.5. Терапия после радикальной простатэктомии 78
6.2.5.1. Введение 78
6.2.5.2. Факторы риска рецидива 78
6.2.5.3. Ранняя (адъювантная) дистанционная лучевая терапия после радикальной простатэктомии (стадия cN0 или pN0) 79
6.2.5.4. Адъювантная гормональная терапия 80

6.2.5.5. Адъювантная химиотерапия 80
6.2.5.6. Рекомендации по адъювантной терапии после радикальной простатэктомии 80
6.2.5.7. Рекомендации по нерадикальному или паллиативному лечению рака предстательной железы 80
6.2.6. Стабильно определяемый уровень ПСА после радикальной простатэктомии 81
6.2.6.1. Введение 81
6.2.6.2. Динамика определяемого уровня ПСА после радикальной простатэктомии 81
6.2.6.3. Методы визуализации у пациентов со стабильно определяемым уровнем ПСА после радикальной простатэктомии 83
6.2.6.4. Влияние послеоперационной лучевой и/или гормональной терапии у пациентов со стабильно определяемым уровнем ПСА 83
6.2.6.5. Заключение 83
6.2.6.6. Рекомендации по ведению пациентов с сохранением определяемого уровня ПСА после радикальной простатэктомии 84
6.3. Лечение пациентов с биохимическим рецидивом после радикального лечения 84
6.3.1. Введение 84
6.3.2. Определение клинически значимого биохимического рецидива 84
6.3.3. Естественное течение биохимического рецидива 84
6.3.4. Роль методов визуализации при биохимическом рецидиве 85
6.3.4.1. Оценка наличия метастазов 85
6.3.4.2. Оценка местного рецидива 87
6.3.4.3. Резюме по данным литературы по визуализации у пациентов с биохимическим рецидивом 87
6.3.4.4. Рекомендации по визуализации у пациентов с биохимическим рецидивом 88
6.3.5. Лечение при биохимическом рецидиве 88
6.3.5.1. Спасительная лучевая терапия у пациентов с биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии 88
6.3.5.2. Спасительная лучевая терапия в комбинации с гормональной терапией 90
6.3.5.3. Спасительная радикальная простатэктомия 92
6.3.5.4. Спасительная криоаблация предстательной железы 93
6.3.5.5. Спасительная брахитерапия при рецидиве после лучевой терапии 94
6.3.5.6. Спасительная HIFU 94
6.3.6. Спасительная лимфодиссекция 95
6.3.7. Гормональная терапия 95
6.3.8. Выжидательная тактика 96
6.3.9. Рекомендации по терапии второй линии после радикального лечения 96
6.4. Лечение метастатического рака предстательной железы 96
6.4.1. Введение 96
6.4.2. Прогностические факторы 96
6.4.3. Первая линия гормональной терапии 97
6.4.3.1. Монотерапия нестероидными антиандрогенами 97
6.4.3.2. Интермиттирующая и непрерывная гормональная терапия 97
6.4.3.3. Ранняя и отсроченная гормональная терапия 97
6.4.4. Комбинированная терапия 98
6.4.4.1. Максимальная андрогенная блокада 98
6.4.4.2. Гормональная терапия в комбинации с другими препаратами 98
6.4.5. Выбор лечения и отбор пациентов 101
6.4.6. Отсроченное лечение при метастатическом раке предстательной железы (стадия M1) 101
6.4.9. Рекомендации по первой линии терапии метастатического рака предстательной железы 102

6.4.7. Терапия, направленная на предстательную железу, у пациентов с впервые выявленными метастазами 102
6.4.8. Терапия, направленная на метастазы 102
6.5. Лечение: кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы 103
6.5.1. Определение кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы 103
6.5.2. Лечение кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы – общие аспекты 103
6.5.3. Неметастатический кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы 103
6.5.4. Метастатический кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы 104
6.5.4.1. Стандартная гормональная терапия при кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы 104
6.5.5. Терапия первой линии метастатического кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы 105
6.5.5.1. Абиратерон 105
6.5.5.2. Энзалутамид 106
6.5.5.3. Доцетаксел 106
6.5.5.4. Sipuleucel-T 106
6.5.6. Терапия второй линии при метастатическом кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы 108
6.5.6.1. Кабазитаксел 108
6.5.6.2. Абиратерона ацетат у пациентов, которые получали доцетаксел 108
6.5.6.3. Энзалутамид у пациентов, которые получали доцетаксел 108
6.5.6.4. Ra-223 109
6.5.7. Лечение пациентов с метастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы, которые получали доцетаксел и одну линию гормональной терапии 109
6.5.8. Терапия простатическим-специфическим мембранным антигеном (ПСМА), меченным галлием 110
6.5.8.1. Введение 110
6.5.8.2. ерапия на основе ПСМА 110
6.5.8.3. ПСМА, меченный лютецием (Lu) 110
6.5.9. Мониторинг терапии 110
6.5.10. Когда необходимо менять терапию 111
6.5.11. Симптоматическая терапия при метастатическом кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы 111
6.5.11.1. Частые осложнения, вызванные метастазами в кости 111
6.5.12. Профилактика скелетных осложнений 112
6.5.12.1. Бисфосфонаты 112
6.5.12.2. Ингибиторы лиганда RANK 112
6.5.13. Резюме по данным литературы и рекомендации по методам лечения, повышающим выживаемость при кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы 113
6.5.14. Рекомендации по цитотоксической терапии при метастатическом кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы 113
6.5.15. Рекомендации по паллиативному лечению кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы 113
6.6. Резюме рекомендаций по лечению рака предстательной железы 114
6.6.1. Общие рекомендации по активному лечению 114
6.6.2. Рекомендации при различных стадиях заболевания – терапия первой линии 115
6.6.3. Рекомендации по метастатическому раку, терапии второй линии и паллиативному лечению 117
7. НАБЛЮДЕНИЕ 119
7.1. Наблюдение: после местного лечения 119
7.1.1. Определение 119
7.1.2. Для чего необходимо наблюдение 119

7.1.3. Как проводить наблюдение 119
7.1.3.1. Мониторирование уровня ПСА 119
7.1.3.2. Мониторирование уровня ПСА после радикальной простатэктомии 119
7.1.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по наблюдению после радикального лечения 120
7.1.3.3. Мониторирование уровня ПСА после лучевой терапии 120
7.1.3.4. Пальцевое ректальное исследование 120
7.1.3.5. ТРУЗИ, остеосцинтиграфия, КТ, МРТ и ПЭТ/КТ 120
7.1.4. Когда проводить наблюдение 120
7.2. Наблюдение во время гормональной терапии (период чувствительности опухоли к андрогенам) 121
7.2.1. Введение 121
7.2.2. Цели наблюдения 121
7.2.3. Методы наблюдения 121
7.2.3.1. Клиническое наблюдение 121
7.2.4. Когда проводить наблюдение 122
7.2.4.1. Пациенты со стадией M0-M1 122
7.2.5. Методы визуализации для оценки эффективности лечения метастатического рака предстательной железы 122
7.2.6. Прогрессирование РПЖ на фоне гормональной терапии 123
7.2.7. Рекомендации по наблюдению после гормональной терапии 123
8. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 124
8.1. Введение 124
8.2. Нежелательные явления различных методов лечения рака предстательной железы 124
8.2.1. Радикальная простатэктомия 124
8.2.2. Лучевая терапия 124
8.2.2.1. Осложнения дистанционной лучевой терапии 124
8.2.2.2. Осложнения брахитерапии 125
8.2.3. Методы местной терапии, кроме радикальной простатэктомии или лучевой терапии 125
8.2.3.1. Осложнения криоаблации 125
8.2.3.2. Осложнения HIFU 125
8.2.4. Гормональная терапия 125
8.2.4.1. Сексуальная функция 125
8.2.4.2. Приливы 126
8.2.4.3. Переломы костей, не связанные с метастазами 126
8.2.4.4. Метаболические изменения 126
8.2.4.5. Сердечно-сосудистые заболевания 127
8.2.4.6. Слабость 127
8.2.4.7. Побочные эффекты со стороны нервной системы 127
8.3. Общее качество жизни у мужчин с раком предстательной железы 127
8.3.1. Показатели качества жизни у мужчин с локализованным раком предстательной железы в отдаленном периоде (> 12 месяцев) 128
8.3.1.1. Пациенты после местного лечения 128
8.3.1.2. Рекомендации по качеству жизни у пациентов, которым проводится местное лечение 129
8.3.2. Улучшение качества жизни у мужчин с диагностированным раком предстательной железы 129
8.3.2.1. Рекомендации по качеству жизни у пациентов, которым проводится системное лечение 130
9. ЛИТЕРАТУРА (представлена в конце издания) 131
10. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ 131
11. ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ 131

1. Введение

1.1. Цели и задачи

Группа Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) по составлению рекомендаций по лечению рака предстательной железы (РПЖ) подготовила настоящие рекомендации с целью помочь медицинским работникам в оценке научно обоснованных методов лечения РПЖ.

Необходимо подчеркнуть, что клинические рекомендации представляют собой наилучшие данные, доступные экспертам на момент публикации. Тем не менее настоящие рекомендации не всегда позволят получить наилучший результат. Они никогда не смогут заменить клинический опыт при определении тактики лечения для отдельного пациента, а скорее помогают сделать выбор с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациента. Рекомендации не являются обязательными для соблюдения и не рассматриваются как юридический стандарт оказания помощи.

1.2. Состав рабочей группы

В междисциплинарную группу специалистов вошли урологи, специалисты по лучевой терапии, медицинские онкологи, рентгенологи, морфолог и представитель пациентов.

Все разделы по визуализации составлены совместно с Европейским обществом урогенитальной радиологии (ESUR) и Европейским обществом по ядерной медицине (EANM). Представители ESUR в рабочей группе по рекомендациям по РПЖ включают (в алфавитном порядке): проф. д-р S. Fanti, проф. д-р O. Rouvière и д-р I.G. Schoots.

Все разделы по лучевой терапии разработаны совместно с Европейским обществом лучевой терапии и онкологии (ESTRO). Представители ESTRO в рабочей группе ЕАУ по рекомендациям по РПЖ (в алфавитном порядке): проф. д-р A. Henry, проф. д-р M. Mason и проф. д-р T. Wiegel.

Все эксперты, принимавшие участие в написании настоящих рекомендаций, предоставили данные по возможному конфликту интересов, которые можно посмотреть на сайте ЕАУ: http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/?type=panel.

1.2.1. Благодарности

Рабочая группа ЕАУ выражает благодарность за поддержку и общие рекомендации проф. д-ру M. Bolla, почетному члену рабочей группы.

1.3. Доступные публикации

Доступны краткие рекомендации как в печатном виде, так и в различных версиях для мобильных устройств. Это сокращенные версии, которые требуют обращения к полному тексту рекомендаций. Опубликован ряд научных статей [1, 2], а также несколько переводов всех версий рекомендаций. Все документы доступны на сайте ЕАУ: http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/.

1.4. История публикаций и резюме по изменениям

1.4.1. История публикаций

Первые рекомендации ЕАУ по РПЖ опубликованы в 2001 г. Настоящее печатное издание представляет собой ограниченное обновление рекомендаций 2019 г.

1.4.2. Резюме по изменениям

Во всем документе пересмотрена и обновлена литература путем анализа всех рекомендаций и создания соответствующих форм GRADE. Во всем документе внесены изменения в резюме по данным литературы и рекомендации и добавлено несколько новых разделов.

Следующие разделы были пересмотрены или добавлены:

- Обновлен раздел 3.2.1 «Семейный анамнез/генетические факторы», представлена новая рекомендация.

5.1.3. Рекомендации по скринингу и раннему выявлению

Рекомендации	УД	СР
Раннее выявление с помощью анализа ПСА показано мужчинам с повышенным риском РПЖ: • носителям мутации BRCA2 в возрасте более 40 лет	2b	Сильная

- Раздел 4 «Классификация и стадирование» – включены две рекомендации.

4.4. Рекомендации по классификации и стадированию

Рекомендации	СР
Для стадирования РПЖ необходимо использовать систему TNM	Сильная
Для определения степени злокачественности РПЖ необходимо использовать систему ISUP 2014 г	Сильная

- Пересмотрен раздел 5.2.4.2.7.3 «Роль стратификации по риску», включена новая таблица (таблица 5.2.4.2 «Влияние плотности ПСА на выявление клинически значимого РПЖ при отрицательном результате мпМРТ») и обновлены рекомендации.

5.2.4.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по методам визуализации

Вводное утверждение	УД
Систематическая биопсия является приемлемым подходом, если недоступна мпМРТ	3

Рекомендации для всех пациентов	УД	СР
мпМРТ не рекомендуется в качестве первичного инструмента диагностики	3	Сильная
Необходимо соблюдать рекомендации PI-RADS по выполнению и интерпретации результатов мпМРТ и оценивать результаты в условиях многопрофильной команды с обратной связью с морфологами	3	Сильная

- Полностью пересмотрен раздел 5.3.2.3 «ПЭТ/КТ с простатспецифическим мембранным антигеном».
- В раздел 5.2.7.3 «Анализ тканевых прогностических биомаркеров» включены недавно опубликованные рекомендации, подготовленные многопрофильной группой, в результате чего сила одной рекомендации изменена с «сильной» на «слабую».

5.2.2.6. Рекомендации по оценке риска у бессимптомных мужчин

Рекомендации для всех пациентов	СР
Чтобы избежать выполнения ненужной биопсии, предлагайте дополнительную оценку риска перед выполнением биопсии ПЖ бессимптомным мужчинам с уровнем ПСА от 2 до 10 нг/мл и отсутствием изменений на ПРИ. Рекомендуется использовать один из следующих инструментов: • дополнительные анализы крови или мочи	Слабая

- Пересмотрен раздел 5.2 «Клиническая диагностика», в особенности раздел 5.2.6 «Процедура биопсии ПЖ», что привело к изменению рекомендаций.

5.2.8. Рекомендации по диагностике рака предстательной железы

Рекомендации	УД	СР
Включение переходной зоны в первичную систематическую биопсию ПЖ нецелесообразно из-за низких показателей выявления РПЖ	2b	Слабая

- Полностью пересмотрен раздел 6.1.2 «Радикальная простатэктомия».
- Пересмотрен раздел 6.1.3.1.3 «Режим гипофракционирования», включена новая таблица 6.1.8 «Отдельные исследования фазы по крайнему гипофракционированию при локализованном РПЖ».
- В раздел 6.1.4 «Гормональная терапия» добавлен новый раздел 6.1.4.1.1.6.4 «Даролутамид».
- В раздел 6.2.1 «Лечение рака предстательной железы низкого риска» включены результаты международного объединенного консенсуса, в котором оценивали отсроченное радикальное лечение локализованного РПЖ, что привело к нескольким изменениям в рекомендациях по данному разделу.

Добавлены новые разделы 6.2.1.1.3 «Роль методов визуализации при выборе тактики лечения», 6.2.1.1.4 «Мониторинг во время активного наблюдения» и 6.2.1.1.5 «Переход к активному лечению». Из-за включения новых данных, разделов и результатов международного объединенного консенсуса, в котором оценивали отсроченное радикальное лечение локализованного РПЖ, некоторые рекомендации изменены и добавлены новые рекомендации.

6.2.1.2. Рекомендации по лечению рака предстательной железы низкого риска

Рекомендации	СР
Тактика активного наблюдения	
Показана пациентам без клинических симптомов с ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет	Сильная
Если пациенту перед систематической и прицельной биопсией проводилась мпМРТ, контрольная биопсия не показана	Слабая
Пациентам с внутрипротоковой и крибриформной карциномой активное наблюдение не показано	Сильная
При наличии показаний мпМРТ необходимо выполнять перед контрольной биопсией	Сильная
Контрольная биопсия должна включать систематическую и прицельную биопсию (любые очаги PI-RADS ≥ 3)	Сильная
Уровень ПСА необходимо определять каждые 6 месяцев	Сильная
ПРИ необходимо выполнять каждые 12 месяцев	Сильная
Показания к повторной биопсии включают повышение уровня ПСА, клинические (ПРИ) или рентгенологические признаки прогрессирования (мпМРТ)	Сильная
При отрицательном результате мпМРТ (например, PI-RADS ≤ 2) и низком риске выявления РПЖ (низкая скорость нарастания, большое время удвоения) можно отказаться от биопсии после получения информированного согласия пациента	Слабая
Следует информировать пациентов о возможной необходимости проведения лечения	Сильная
Другие варианты	
Другие варианты лечения (криоаблацию, HIFU и др.), в том числе фокальную терапию, можно проводить только в рамках клинических или хорошо спланированных проспективных когортных исследований	Сильная

- Пересмотрен раздел 6.2.2.4 «Другие варианты первичного лечения рака предстательной железы промежуточного риска (экспериментальные методы)».
- В разделе 6.2.3 «Лечение локализованного рака предстательной железы высокого риска» пересмотрены рекомендации из-за включения новых данных.

6.2.3.4. Рекомендации по лечению локализованного рака предстательной железы высокого риска

Рекомендации	СР
Радикальная простатэктомия	
РПЭ показана отдельным пациентам с локализованным РПЖ высокого риска только в рамках мультимодального лечения	Сильная

- Пересмотрен раздел 6.2.4 «Лечение местнораспространенного рака предстательной железы», включен новый раздел по лечению РПЖ стадии cN1, представлены новые рекомендации:

6.2.4.5. Рекомендации по лечению местнораспространенного рака предстательной железы

Рекомендации	СР
Радикальная простатэктомия	
РПЭ показана тщательно отобранным пациентам с местнораспространенным РПЖ (cT3b-T4 N0 или любая T N1) только в рамках мультимодального лечения	Сильная

Рекомендации	СР
Показана длительная ГТ в течение не менее чем двух лет	Слабая
Другие методы лечения, кроме РПЭ и Л	
ГТ в режиме монотерапии показана пациентам, которые отказываются или которым нельзя провести местное лечение при времени удвоения ПСА < 12 месяцев, уровне ПСА < 50 нг/мл, низкодифференцированном РПЖ или местных симптомах, связанных с ростом опухоли	Сильная
Пациентам с РПЖ стадии cN1 показано местное лечение (РПЭ или ДЛТ) в комбинации с длительной ГТ	Слабая

- Пересмотрен раздел 6.2.5 «Адъювантная терапия после радикальной простатэктомии», включены новые данные и пересмотрены две рекомендации.

6.2.5.6. Рекомендации по адъювантной терапии после радикальной простатэктомии

Рекомендации	СР
Тщательно отобранным пациентам показана ЛТ на область ложа ПЖ.	Сильная
При РПЖ стадии pN+ после расширенной ТЛД можно предлагать три варианта лечения в зависимости от характера поражения ЛУ: a. 1. Только адъювантная ГТ. b. 2. Адъювантная ГТ с дополнительной ЛТ. c. 3. ВТ можно предлагать пациентам с ≤ 2 ЛУ с микроскопическим поражением после расширенной ТЛД, уровнем ПСА < 0,1 нг/мл и отсутствием экстранодального прорастания.	Слабая

- Полностью пересмотрен раздел 6.3.4 «Роль методов визуализации при биохимическом рецидиве».
- На основании новых данных по методам лечения второй линии добавлены две рекомендации.

6.3.9. Рекомендации по терапии второй линии после радикального лечения

Местная спасительная терапия	СР
Биохимический рецидив после РПЭ	
Пациентам с биохимическим рецидивом и критериями низкого риска можно предлагать наблюдение, если активное лечение не принесет пользы	Слабая
ГТ показана пациентам с биохимическим рецидивом, которым проводится спасительная ЛТ	Слабая

- Значительно пересмотрен раздел 6.4 «Лечение метастатического рака предстательной железы», включены дополнительные данные (новый раздел 6.4.4.2.2 «Комбинация с новыми гормональными препаратами (абиратерона ацетатом, энзалутамидом)»; новая таблица 6.4.5 «Результаты группы G исследования STAMPEDE и исследования LATITUDE»), на основании чего изменены рекомендации.

6.4.9. Рекомендации по первой линии терапии метастатического рака предстательной железы

Рекомендации	СР
Пациентам с симптоматическим РПЖ стадии M1 показана ранняя ГТ для облегчения симптомов и снижения риска потенциально серьезных последствий распространенного рака (компрессии спинного мозга, патологических переломов, обструкции мочеточника)	Сильная
Предлагайте антагонисты ЛГРГ, особенно у пациентов с угрозой компрессии спинного мозга или инфравезикальной обструкцией	Слабая
Хирургическое лечение и/или ЛТ показаны пациентам с РПЖ стадии M1 и угрозой таких осложнений, как компрессия спинного мозга или патологические переломы	Сильная
Пациентам с бессимптомным РПЖ стадии M1 показана ранняя ГТ	Слабая
Хорошо информированным пациентам с бессимптомным РПЖ стадии M1 можно предлагать позднюю ГТ во избежание побочных эффектов, связанных с лечением, при условии возможности тщательного мониторирования	Слабая
У пациентов с РПЖ стадии M1, которые получают аналоги ЛГРГ, кратковременный курс антиандрогенов позволяет снизить риск возникновения эффекта «вспышки»	Слабая
Монотерапия антиандрогенами у пациентов с РПЖ стадии M1 не показана	Сильная
Пациентам с впервые выявленным РПЖ стадии M1 показана ГТ в комбинации с ХТ (доцетакселом), при условии отсутствия противопоказаний к ХТ	Сильная
ГТ в комбинации с абиратерона ацетатом и преднизоном, или апалутамидом, или энзалутамидом показана пациентам с РПЖ, выявленным на стадии M1, у которых нет противопоказаний к этим препаратам	Сильная
ГТ в комбинации с ЛТ на область ПЖ показана пациентам с впервые выявленным РПЖ стадии M1 и небольшим объемом очагов по критериям исследования CHAARTED	Сильная
Комбинация ГТ с любым методом местного лечения (ЛТ/РПЭ) не показана пациентам с РПЖ стадии M1 и большим объемом очагов (по критериям исследования CHAARTED) вне рамок клинических исследований (за исключением необходимости паллиативного лечения)	Сильная

- Обновлен раздел 6.5 «Лечение: кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы», также включена дополнительная информация по общим аспектам (раздел 6.5.1.2) и последовательной терапии. Добавлен новый раздел 6.5.8 «Терапия простатическим-специфическим мембранным антигеном (ПСМА), меченным галлием».

6.5.13. Резюме по данным литературы и рекомендации по методам лечения, повышающим выживаемость при кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы

Рекомендации	СР
Пациентам с КР РПЖ необходимо назначать препараты, увеличивающие общую выживаемость. Выбор препарата для первой линии терапии зависит от общего состояния, симптомов, сопутствующих заболеваний, локализации и распространенности заболевания, а также предпочтений пациента и препаратов, которые назначались для лечения андрогенчувствительного РПЖ (в алфавитном порядке: абиратерон, доцетаксел, кабазитаксел, энзалутамид, Ra-223, Sipuleucel-T)	Сильная

6.5.15. Рекомендации по паллиативному лечению кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы

Эти рекомендации дополняют соответствующую системную терапию.

Рекомендации	СР
При использовании денозумаба или бисфосфонатов необходимо назначать дополнительный прием кальция и витамина D	Сильная

6.5.16. Рекомендации по лечению неметастатического кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы

Рекомендации	СР
Апалутамид или энзалутамид показаны пациентам с КР РПЖ стадии M0 и высоким риском развития метастазов (время удвоения ПСА < 10 месяцев) для увеличения времени до появления метастазов	Сильная

Изменены рекомендации в следующих разделах:

- Пересмотрен раздел 7 «Наблюдение», а также включен новый раздел 7.2.6 «Прогрессирование РПЖ на фоне гормональной терапии».
- На основании новых публикаций добавлены новые рекомендации в раздел 8 «Качество жизни» у пациентов с раком предстательной железы:

8.3.2.1. Рекомендации по качеству жизни у пациентов, которым проводится системное лечение

Рекомендации	СР
Пациентам, получающим ГТ, необходимо поддерживать нормальный вес и здоровую диету, отказаться от курения и проходить ежегодный скрининг на сахарный диабет и гиперхолестеринемию. Кроме того, рекомендуется дополнительный прием кальция и витамина D	Сильная
При назначении длительной ГТ показано выполнение двойной эмиссионной рентгеновской абсорбциометрии для оценки МПКТ	Сильная
Для оценки и коррекции МПКТ у пациентов, длительно получающих ГТ, необходимо использовать шкалу WHO FRAX	Сильная

2. Методы

2.1. Поиск данных

В клинических рекомендациях 2020 г. посредством структурированного литературного поиска найдены, сопоставлены и оценены новые и клинически значимые данные с глубоким анализом форм GRADE (см. определение ниже) и соответствующих рекомендаций. Изменения в рекомендациях сделаны только на основании данных высокого уровня доказательности (систематические обзоры с метаанализом, рандомизированные исследования и проспективные сравнительные исследования), опубликованных на английском языке. Всего в настоящий документ добавлены 223 новые публика-

ции. Дополнительную информацию по методологии можно найти в общем разделе «Методология» настоящего печатного издания или в онлайн-версии на сайте ЕАУ: http://www.uroweb.org/guideline/. Для каждой рекомендации в онлайн-режиме заполняется форма для определения силы, с учетом ряда основных элементов, на основании модифицированной методологии GRADE [3, 4]. Сила рекомендаций определяется с учетом следующих основных элементов:

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

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

В обновление рекомендаций EAU-EANMESTRO-ESUR-SIOG включены результаты международного многостороннего объединенного согласительного проекта, посвященного отсроченному радикальному лечению локализованного РПЖ. Используемая методология подробно представлена в научной публикации [7].

По указанному адресу также можно просмотреть список ассоциаций, которые оказали поддержку в составлении рекомендаций ЕАУ. Кроме того, свой вклад в подготовку клинических рекомендаций внесли Международное общество гериатрической онкологии (SIOG), Европейское общество радиотерапии и онкологии (ESTRO), Европейское общество урогенитальной радиологии (ESUR) и Европейская ассоциация ядерной медицины (EANM).

2.2. Рецензирование

Рабочая группа прорецензировала текст, измененный по результатам систематических обзоров.

2.3. Будущие цели

В обновление рекомендаций 2021 г. будут включены результаты продолжающихся и новых систематических обзоров.

- Систематический обзор отсроченного радикального лечения локализованного рака предстательной железы для оценки различий в определениях, пороговых значениях и критериях [8].
- Систематический обзор критериев прогрессирования и качества жизни пациентов с диагностированным РПЖ.
- Систематический обзор определения и прогностического значения сохранения определяемого уровня ПСА после радикальной простатэктомии (РПЭ).
- Разрабатываются лечебные алгоритмы при различных стадиях РПЖ. Данные алгоритмы будут включены в блок-схемы и интерактивные приложения.
- Систематический обзор влияния опыта хирурга/количества операций в отделении на результаты РПЭ при неметастатическом РПЖ.
- Систематический обзор, посвященный сравнению онкологических результатов РПЭ с или без нервосбережения при неметастатическом РПЖ.
- Систематический обзор характеристик пациентов и опухоли в качестве прогностических факторов недержания мочи после РПЭ при неметастатическом РПЖ.

3. Эпидемиология и этиология

3.1. Эпидемиология

РПЖ занимает второе место по встречаемости у мужчин. По всему миру в 2012 г. выявлено 1,1 млн случаев, что составляет 15% всех диагностированных раков [9]. Распространенность РПЖ на аутопсии в различных странах примерно одинакова [10]. По данным систематического обзора аутопсийных исследований, распространенность РПЖ в возрасте < 30 лет составляет 5% (95% ДИ 3–8%) с увеличением отношения шансов (ОШ) в 1,7 раза (1,6–1,8) на каждые 10 лет до 59% (48–71%) в возрасте > 79 лет [11].

При этом встречаемость РПЖ широко варьирует в зависимости от географической зоны. Наиболее высокие показатели отмечаются в Австралии/Новой Зеландии и Северной Америке (далее все цифры представлены в виде стандартизированных по возрасту показателей, 111,6 и 97,2 на 100 000 соответственно) и Западной и Восточной Европе (94,9 и 85), преимущественно вследствие скрининга простатического специфического антигена (ПСА) и возрастной популяции. Встречаемость РПЖ ниже в Восточной, Южной и Центральной Азии (10,5 и 4,5), а традиционно низкие показатели в Восточной и Южной Европе постепенно увеличиваются [9, 10].

Показатели смертности от РПЖ по всему миру варьируют слабее, хотя они выше в популяциях выходцев из стран Африки (Карибские страны – 29 на 100 000, Черная Африка – 19–24 на 100 000), промежуточные в США и очень низкие в Азии (2,9 на 100 000 в Южной и Центральной Азии) [9].

3.2. Этиология

3.2.1. Семейный анамнез/генетические факторы

Семейный анамнез и расовая/этническая принадлежность связаны с повышенной встречаемостью РПЖ, что свидетельствует о генетической предрасположенности [12, 13]. Лишь у небольшой части пациентов (~9%) развивается истинно наследственный РПЖ. Такой диагноз можно установить, если трое и более родственников болеют РПЖ или есть не менее двух родственников с РПЖ, диагностированном в раннем возрасте (< 55 лет) [13]. У больных с наследственным РПЖ, как правило, диагноз устанавливают на 6–7 лет раньше, чем в среднем, но клиническое течение рака по другим параметрам, включая агрессивность, не отличается [13, 14]. По данным шведского популяционного исследования, вероятность наличия РПЖ высокого риска в возрасте 65 лет составляет 11,4% (по сравнению с 1,4% в общей популяции) [15].

У родственников пациентов с РПЖ отношение риска (ОР) наличия РПЖ составляет 1,8, а при выявлении РПЖ у отца и брата или двух братьев – 5,51 и 7,71 соответственно [16]. Обнаружены видоспецифичные локусы [17]. При полногеномном поиске ассоциаций выявлено 100 основных локусов чувствительности, обусловливающих риск РПЖ [18–20]. Определяющие факторы геномных вариаций и механизмы взаимодействия генетических факторов и факторов окружающей среды во многом неизвестны. У мужчин африканского происхождения встречаемость РПЖ выше и он, как правило, имеет более агрессивное течение [21].

У мужчин с ненаследственным РПЖ все чаще выявляются герминативные мутации. Встречаемость герминативных мутаций в генах, опосредующих процессы восстановления ДНК, у мужчин с метастатическим РПЖ составляет 11,8% [22]. Чаще всего встречаются мутации BRCA2 (5,35%), ATM (1,6%), CHEK2 (1,9%), BRCA1 (0,9%) и PALB2 (0,4%). У 602 из 3607 пациентов с РПЖ (17,2%) выявлены патогенные герминативные варианты [23]. Пропорция мутации BRCA1/2 в этом исследовании составила 5,99%. Герминативные мутации в таких генах, как HOXB13 и BRCA1/2, связаны с повышенным риском РПЖ, и таргетный геномный анализ этих генов дает возможность выявить семьи с высоким риском [24, 25].

В проспективном когортном исследовании мужчин-носителей BRCA1 и BRCA2 подтверждена связь между BRCA2 и агрессивным РПЖ [26]. У носителей мутации BRCA результаты местного лечения хуже, чем в общей популяции [27]. В исследовании IMPACT оценивали прицельный скрининг ПСА у носителей мутаций BRCA1/2 в возрасте 40–69 лет (ежегодный анализ; биопсию рекомендовали при повышении уровня ПСА > 3,0 нг/мл) [28]. Через три года скрининга у носителей BRCA2 показатели РПЖ и пропорция клинически значимых опухолей были выше, а возраст при диагностике меньше, чем у остальных пациентов. Влияние мутации BRCA1 на РПЖ не определено. Между носителями мутации BRCA1 и остальной группой не выявлено различий в возрасте или характеристиках опухоли. Ограничения исследования IMPACT включают отсутствие данных мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) и прицельной биопсии, поскольку оно проводилось до внедрения новых протоколов.

3.2.2. Факторы риска

Различные экзогенные факторы и факторы окружающей среды могут играть роль в развитии или прогрессировании от латентного до клинически значимого РПЖ [29]. У мужчин в Японии риск РПЖ ниже, чем у жителей западных страх, однако у японцев, переехавших в Калифорнию, риск возрастает и приближается к риску развития РПЖ у американцев, свидетельствуя о роли факторов окружающей среды или диетических факторов [30]. Тем не менее в настоящее время не разработано эффективной диетической или фармакологической профилактики.

3.2.2.1. Метаболический синдром

Среди отдельных компонентов синдрома артериальная гипертензия (p = 0,035) и окружность талии > 102 см (p = 0,007) коррелируют со статистически значимым увеличением риска РПЖ, однако наличие трех и более компонентов связано со снижением риска (ОШ 0,70; 95% ДИ 0,60–0,82) [31, 32].

3.2.2.1.1. Сахарный диабет/метформин

На популяционном уровне у мужчин, принимающих метформин (но не другие пероральные гипогликемические препараты), ниже риск выявления РПЖ, чем у лиц, никогда его не употреблявших (скорректированное ОШ 0,84; 95% ДИ 0,74–0,96) [33]. У 540 пациентов с сахарным диабетом, входивших в исследование Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE), прием метформина не был связан с риском РПЖ (ОШ 1,19; p = 0,50), вследствие чего его не рекомендуется назначать в качестве профилактического средства [34]. В продолжающемся исследовании Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE) оценивают прием метформина у пациентов с местнораспространенным РПЖ [35].

3.2.2.1.2. Холестерин/статины

В метаанализе 14 крупных проспективных исследований не выявлено связи между уровнем общего холестерина крови, липопротеинов высокой плотности, липопротеинов низкой плотности и общим риском РПЖ или риском РПЖ высокой степени злокачественности [36]. В исследовании REDUCE не подтверждено превентивного эффекта статинов в отношении риска РПЖ [34].

3.2.2.1.3. Ожирение

По данным многофакторного анализа исследования REDUCE, ожирение связано с более низким риском РПЖ низкой степени злокачественности (ОШ 0,79; p = 0,01), но более высоким риском РПЖ высокой степени злокачественности (ОШ 1,28; p = 0,042) [37]. Это влияние преимущественно объясняется скорее факторами окружающей среды, определяющими рост/индекс массы тела (ИМТ), чем генетически детерминированным ростом или ИМТ [38].

3.2.2.2. Диетические факторы

В литературе описана связь между различными диетическими факторами и РПЖ (табл. 3.1).

Таблица 3.1. Диетические факторы, связанные с РПЖ

Алкоголь	Высокое потребление, а также полное воздержание от алкоголя повышают риск РПЖ и смерти от РПЖ [39]. В метаанализе показана дозозависимая связь с РПЖ [40]
Молочные продукты	Обнаружена слабая корреляция между высоким уровнем белка в молочных продуктах и риском РПЖ [41]
Жиры	Не выявлено связи между приемом длинных цепей омега-3-полиненасыщенных жирных кислот и РПЖ [42]. Не исключена связь между потреблением жареной пищи и риском РПЖ [43]
Томаты (ликопен/каротины)	В метаанализах выявлена тенденция к благоприятному эффекту томатов (преимущественно ликопенов) на встречаемость РПЖ [44, 45], но в рандомизированных исследованиях, в которых сравнивали ликопен и плацебо, не выявлено снижения частоты РПЖ [46]
Мясо	В метаанализе не показано связи между потреблением красного или обработанного мяса и РПЖ [47]
Фитоэстрогены	По данным метаанализа, прием фитоэстрогенов статистически значимо снижает риск РПЖ [48]
Соя (фитоэстрогены (изофлавоны/куместаны))	С одной стороны, потребление сои связано со снижением риска РПЖ, а с другой стороны, с повышением риска местнораспространенного РПЖ [49, 50]
Витамин D (25(OH)D)	Описана U-образная связь: низкая и высокая концентрации витамина D повышают риск развития РПЖ, с увеличением риска рака высокой степени злокачественности [51, 52]
Селен/витамин E	Описана обратная связь уровня селена в крови, но в большей степени уровня в ногтях (отражает длительное воздействие) с агрессивным РПЖ [53, 54]. При этом препараты селена и витамина E не влияют на встречаемость РПЖ [55]

3.2.2.3. Гормонально активные препараты

3.2.2.3.1. Ингибиторы 5-редуктазы

Хотя ингибиторы 5-редуктазы могут иметь профилактический эффект или обусловливать более позднее развитие РПЖ (около 25%, только РПЖ группы ISUP (Международное общество уропатологов) 1), необходимо взвесить это преимущество с побочными эффектами препаратов и более высокой частотой выявления РПЖ высокого риска [56–58]. Ни один из ингибиторов 5-редуктазы не зарегистрирован по этому показанию Европейским медицинским агентством (EMA).

3.2.2.3.2. Тестостерон

У мужчин с гипогонадизмом заместительная терапия тестостероном не повышает риск РПЖ [59]. По данным объединенного анализа, средний риск РПЖ ниже у пациентов с очень низкой концентрацией свободного тестостерона (самый низкий дециль) (ОШ 0,77) [60].

3.2.2.4. Другие факторы риска

Облысение связано с более высоким риском смерти от РПЖ [61]. Гонорея повышает риск развития РПЖ (ОШ 1,31; 95% ДИ 1,14–1,52) [62]. По данным метаанализа, профессиональная вредность также играет свою роль – работа в ночные смены повышает риск РПЖ (2,8%; p = 0,030) [63]. Курение сигарет увеличивает риск смерти от РПЖ (ОР 1,24; 95% ДИ 1,18–1,31) [64]. В метаанализе показана положительная связь между производственным воздействием кадмия (уровень риска нельзя определить вследствие различий в исследованиях) и риском РПЖ. Связь с непроизводственным воздействием отсутствует, возможно из-за более низкого уровня кадмия [65]. Наличие вируса папилломы человека 16-го типа повышает риск РПЖ [66].

Не подтвердилась ранее предполагаемая связь многих факторов с повышенным риском РПЖ, включая вазэктомию [67] и самостоятельно выявленные акне [68]. В литературе опубликованы противоречивые данные по связи приема аспирина или нестероидных противовоспалительных средств и риска РПЖ [69, 70].

Воздействие ультрафиолетовых лучей снижает риск РПЖ (ОР 0,91; 95% ДИ 0,88–0,95) [71]. Циркумцизио обладает небольшим протективным эффектом [72]. Частая эякуляция (≥ 21 раз в месяц и чаще по сравнению с 4–7 разами) снижает риск РПЖ на 20% [73].

Тем не менее полученные к настоящему времени зависимости не свидетельствуют о причинно-следственной связи. Как следствие, не разработано эффективных стратегий профилактики.

3.2.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по эпидемиологии и этиологии

Резюме по данным литературы
Рак предстательной железы представляет собой важную проблему для мужчин. Встречаемость зависит преимущественно от возраста
Генетические факторы связаны с риском (агрессивного) РПЖ, но в проводимых в настоящее время исследованиях необходимо оценить клиническую применимость скрининга генетической чувствительности к РПЖ
Различные экзогенные факторы и факторы окружающей среды влияют на риск развития и прогрессирования РПЖ
Препараты селена или витамина Е не обладают профилактическим действием в отношении РПЖ
У мужчин с гипогонадизмом заместительная терапия тестостероном не повышает риск РПЖ

Рекомендации	**СР**
В настоящее нельзя дать четких рекомендаций по профилактическим или диетическим мероприятиям для снижения риска развития РПЖ	Сильная

4. Классификация и системы стадирования

4.1. Классификация

Целью систем классификации опухолей является объединение пациентов со схожими клиническими результатами, что позволяет разработать исследования относительно однородных групп пациентов, сравнить клинические и морфологические данные, полученные в различных клиниках по всему миру, и составить рекомендации по лечению. В настоящих рекомендациях используется классификация по стадированию РПЖ 2017 г. «Опухоль, лимфоузлы, метастазы» (TNM, табл. 4.1)

[74] и классификация РПЖ по группам риска ЕАУ, основанная на классификации D'Amico (табл. 4.3) [75]. В последней классификации разделены пациенты с сопоставимым риском биохимического рецидива после РПЭ или дистанционной лучевой терапии (ДЛТ).

Таблица 4.1. TNM-классификация РПЖ [74]

T – первичная опухоль Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли T0 – первичная опухоль не определяется T1 – клинически не определяемая опухоль, непальпируемая и не выявляемая при визуализации (невизуализируемая) T1a – опухоль, случайно выявленная при патоморфологическом исследовании не более чем в 5% удаленной ткани T1b – опухоль, случайно выявленная при патоморфологическом исследовании более чем в 5% удаленной ткани T1c – опухоль выявлена при пункционной биопсии (выполненной, например, по поводу повышенного уровня ПСА) T2 – опухоль пальпируется и локализована в предстательной железе (ПЖ) T2a – опухоль занимает не более половины одной доли ПЖ T2b – опухоль занимает более половины одной доли ПЖ, но не распространяется на вторую долю T2c – опухоль занимает обе доли ПЖ T3 – опухоль прорастает за пределы капсулы ПЖ T3a – экстракапсулярное прорастание (одностороннее или двустороннее), включая микроскопическое прорастание в шейку мочевого пузыря T3b – опухоль прорастает в один или оба семенных пузырька T4 – опухоль срастается или распространяется на окружающие ткани, помимо семенных пузырьков (к наружному сфинктеру, прямой кишке, мышцам, поднимающим задний проход, и/или стенкам таза)
N – регионарные лимфатические узлы (ЛУ)[1] Nx – недостаточно данных для оценки регионарных ЛУ N0 – метастазы в регионарных ЛУ отсутствуют N1 – метастазы в регионарных ЛУ
M – отдаленные метастазы[2] Mx – недостаточно данных для оценки отдаленных метастазов M0 – отдаленные метастазы отсутствуют M1 – отдаленные метастазы M1a – метастазы в одном или более нерегионарных ЛУ M1b – метастазы в кости(-ях) M1c – метастазы в других тканях и органах

[1] *Метастазы размером не более 0,2 см относятся к стадии pNmi.*

[2] *При наличии более одной локализации метастазов стадирование следует проводить с учетом наиболее распространенного процесса. (p)M1c является наиболее поздней стадией.*

Клиническая стадия T зависит только от результатов ПРИ; в классификации TNM не учитываются результаты методов визуализации. Патоморфологическая классификация основана на гистологическом исследовании препарата и во многом соответствует клинической классификации, за исключением стадии T1c и подстадии T2. Все гистологически подтвержденные локализованные РПЖ после РПЭ относятся к стадии pT2, и в настоящее время Международное общество против рака (UICC) больше не разделяет стадию pT2 на подстадии [74].

4.2. Индекс Глисона и группы ISUP 2014 г. Модифицированный индекс Глисона (ИГ) РПЖ в биопсийном материале (система ISUP 2005 г.) рассчитывается как сумма самого распространенного паттерна Глисона (первичного) и второго по объему паттерна (вторичного), если присутствуют два паттерна. Если определяется только один паттерн, сумма рассчитывается простым его удвоением. При наличии трех паттернов необходимо суммировать самый распространенный паттерн и паттерн с самым высоким баллом, вне зависимости от пропорции, которую он занимает. Если РПЖ содержит преимущество паттерн 4/5, не следует включать в суммарный индекс паттерны 2 или 3, занимающие < 5%. Кроме того, по данным биопсии нельзя установить диагноз РПЖ с индексом Глисона ≤ 5 баллов [76, 77]. Помимо описания характеристик РПЖ в каждом биоптате нужно указывать

общий индекс Глисона на основании положительных биоптатов. Суммарный индекс Глисона устанавливают с учетом пропорции рака с различным индексом Глисона в биоптатах. На конференции ISUP 2014 г. по РПЖ предложена концепция разделения индекса Глисона по группам риска [77, 78] от 1 до 5 (см. табл. 4.2), чтобы:

- привести в соответствие градирование РПЖ и других раков;
- устранить тот факт, что большинство высокодифференцированных опухолей имеют индекс Глисона 6 баллов;
- еще раз подчеркнуть крайне важное различие между индексом Глисона 7 баллов (3 + 4) и 7 баллов (4 + 3) [79].

Таблица 4.2. Группы степени злокачественности рака предстательной железы Международного общества уропатологов 2014 г.

Индекс Глисона	**Группа**
2–6	1
7 (3 + 4)	2
7 (4 + 3)	3
8 (4 + 4) или (3+ 5) или (5 + 3)	4
9–10	5

Таблица 4.3. Группы риска ЕАУ по биохимическому рецидиву локализованного и местнораспространенного рака предстательной железы

Определение			
Низкий риск	**Промежуточный риск**	**Высокий риск**	
ПСА < 10 нг/мл, индекс Глисона < 7 (группа ISUP 1), стадия cT1-2a	ПСА 10–20 нг/мл или индекс Глисона = 7 (группа ISUP 2/3) или стадия cT2b	ПСА > 20 нг/мл, индекс Глисона > 7 (группа ISUP 4/5), стадия cT2c	Любой уровень ПСА Любой индекс Глисона cT3-4 или cN+ Любая группа ISUP
Локализованный процесс			**Местнораспространенный процесс**

4.3. Прогностическая значимость стратификации

Более точная стратификация клинически разнородной подгруппы РПЖ промежуточного риска позволяет проводить индивидуализированное лечение. Адаптация современной системы ISUP с разделением РПЖ с индексом Глисона 7 баллов на группу 2 (основной паттерн 3 балла) и группу 3 (основной паттерн 4 балла) из-за различий в прогнозе [78] обусловливает разделение РПЖ промежуточного риска на рак низкого промежуточного риска (группа ISUP 2) и высокого промежуточного риска (группа ISUP 3) (см. раздел 5.2.7.4.3).

Новые клинические данные поддерживают разделение РПЖ промежуточного риска на категории благоприятного и неблагоприятного прогноза [79, 80].

4.4. Рекомендации по классификации и стадированию

Рекомендации	**СР**
Для стадирования РПЖ необходимо использовать систему TNM	Сильная
Для определения степени злокачественности РПЖ необходимо использовать систему ISUP 2014 г	Сильная

5. Диагностика

5.1. Скрининг и раннее выявление

5.1.1. Скрининг

Под популяционным или массовым скринингом понимается обследование мужчин (входящих в группу риска) без симптомов заболевания. Обычно он организуется министерством здравоохранения. Оба типа обследований преследуют две главные цели:

- снижение смертности от РПЖ;
- сохранение качества жизни, выраженное в увеличении продолжительности жизни с поправкой на качество жизни (индекс QUALY).

В индустриальных странах прослеживаются чрезвычайно неоднородные показатели смертности от РПЖ [81]. Снижение смертности от РПЖ наблюдается в большинстве западных стран, но показатели значительно варьируют. В настоящее время скрининг РПЖ является одной из наиболее противоречивых тем в урологической литературе [82].

Широким активным скринингом в США объясняется снижение показателей смертности [83]. В 2012 г. группа экспертов США по профилактике заболеваний (U.S. Preventive Services Task Force, USPSTF) выпустила рекомендации против систематического скрининга ПСА [84], которые были поддержаны Американской ассоциацией урологов в 2013 г. [85], что привело к более редкому назначению анализа ПСА для раннего выявления РПЖ [86]. Хотя смертность от РПЖ в течение последних 20 лет после введения скрининга ПСА снизилась [87], встречаемость поздних стадий и, возможно, показатели канцероспецифической смертности начали расти после 2012 г. [88]. Кроме того, более редкое назначение анализа ПСА связано с повышением частоты поздних стадий при диагностике (увеличение пропорции пациентов с метастатическим РПЖ на 6%) [89–93]. Имеются данные об отдаленном влиянии скрининга ПСА на снижение канцероспецифической смертности [94, 95].

В 2017 г. USPSTF опубликовала обновленные данные, согласно которым необходимо информировать мужчин в возрасте 55–69 лет о преимуществах и недостатках скрининга на основе ПСА, поскольку он дает небольшое преимущество в выживаемости. USPSTF повысила степень этой рекомендации до C [96], хотя ранее она имела степень D [96–98]. Для мужчин старше 70 лет сохранена степень рекомендации D. Это отражает значительный сдвиг от рекомендаций не проводить скрининг на основе ПСА (степень D) до предложения проводить скрининг отдельным мужчинам в зависимости от индивидуальных обстоятельств.

Сравнение систематического и оппортунистического скрининга показало гипердиагностику и снижение смертности в группе систематического скрининга по сравнению с гипердиагностикой и в лучшем случае пограничным преимуществом в выживаемости в группе оппортунистического скрининга [99].

Основным резюме данных, опубликованных по скринингу РПЖ, считается Кокрейновский обзор, проведенный в 2013 г. [100]. Позднее опубликовано его обновление [101]. Обновленные результаты (основаны на литературном поиске до 3 апреля 2013 г.) практически идентичны результатам анализа 2009 г.:

- скрининг позволяет увеличить диагностику РПЖ (ОР 1,3; 95% ДИ 1,02–1,65);
- скрининг позволяет выявить большее число локализованных РПЖ (ОР 1,79; 95% ДИ 1,19–2,70) и меньшее число распространенных РПЖ (T3-4, N1, M1) (ОР 0,80, 95% ДИ 0,73–0,87);
- по результатам пяти рандомизированных исследований, включавших более 341 000 мужчин, не выявлено преимущества в канцероспецифической выживаемости (ОР 1,00; 95% ДИ 0,86–1,17). Этот показатель был основным оцениваемым критерием во всех крупных исследованиях;
- по результатам четырех рандомизированных исследований, не показано преимущества в общей выживаемости (ОР 1,00; 95% ДИ 0,96–1,03).

Примечательно, что в отдельных публикациях метод диагностики (например, биопсия) не коррелирует со смертностью в отличие от других опубликованных данных [57, 58]. Повышенная диагностика всегда приводит к избыточному лечению и, следовательно, к негативным последствиям. Влияние на качество жизни по-прежнему неизвестно, но ни в одном из исследований не показано отрицательного влияния на популяционном уровне [102–104]. Это стало основой для настоятельных рекомендаций против популяционного систематического скрининга во всех странах, включая Европу.

По данным исследования Cluster Randomized Trial of PSA Testing for Prostate Cancer (CAP), если рассматривать скрининг ПСА, недостаточно выполнения одного анализа. В данном исследовании сравнивали выявление РПЖ у мужчин в возрасте 50–69 лет при однократном скрининге ПСА и отсутствии скрининга (контрольная группа). При однократном скрининге выявлено больше РПЖ низкого риска, но при медиане наблюдения 10 лет показатели изменений канцероспецифической смертности не отличались [105].

С 2013 г. в европейском рандомизированном исследовании скрининга РПЖ (ERSPC) представлены обновленные данные 13-летнего наблюдения (см. табл. 5.1) [106]. Основным выводом стало то, что при увеличении длительности наблюдения снижение смертности остается неизменным (21 и 29% после поправки на несоблюдение схемы наблюдения). При этом число пациентов, которым необходимо провести скрининг и лечение, снижается и в настоящее время ниже аналогичных показателей для рака молочной железы [106, 107].

Таблица 5.1. Данные наблюдения из исследования ERSPC [106]

Годы наблюдения	Число пациентов, которым необходимо провести скрининг	Число пациентов, которым необходимо провести лечение
9	1410	48
11	979	35
13	781	27
16	570	18

5.1.2. Раннее выявление

Индивидуализированная риск-адаптированная стратегия раннего выявления по-прежнему может быть связана со значительным риском гипердиагностики. Важно понимать, что единственный способ уменьшить перелечивание – это оборвать связь между диагностикой и активным лечением, при этом сохраняя потенциальное преимущество раннего выявления РПЖ у мужчин, которые хотят этого [12, 108].

Группа повышенного риска РПЖ включает мужчин в возрасте более 50 лет [109], или более 45 лет при отягощенном семейном анамнезе (по отцовской и материнской линии) [110], или афроамериканской расы [111, 112]. У мужчин африканского происхождения чаще выявляются поздние стадии РПЖ [113] и выше риск повышения стадии после РПЭ по сравнению с лицами европеоидной расы (49 и 26%) [114]. Как и для рака молочной железы, в 2014 г. проспективно изучались генетические изменения, вероятно связанные с повышенным риском прогрессирования, в частности BRCA2 [115, 116]. При скрининге ПСА у носителей мутации BRCA2 выявлено больше клинически значимых опухолей в молодом возрасте, чем в контрольной группе [28].

Кроме того, у мужчин с уровнем ПСА > 1 нг/мл в возрасте 40 лет и > 2 нг/мл в возрасте 60 лет также повышен риск смерти от РПЖ или выявления метастатического РПЖ через несколько десятков лет [117, 118]. Тем не менее необходимо подтвердить отдаленное преимущество в выживаемости и качестве жизни при использовании такого подхода на популяционном уровне.

Пальцевое ректальное исследование (ПРИ), выполняемое врачами первичного звена, имеет чувствительность и специфичность менее 60%, возможно вследствие отсутствия достаточного опыта, вследствие чего нельзя рекомендовать ПРИ для исключения РПЖ [119]. Если после информированной беседы мужчина согласен на раннее выявление РПЖ, необходимо выполнить ПРИ и анализ крови на ПСА [120]. Оптимальный интервал для анализа ПСА и ПРИ не определен и в ряде проспективных исследований получены разные результаты. По данным крупного рандомизированного исследования, проведенного в условиях первичного звена, одно измерение уровня ПСА в возрасте 50–69 лет не повышает десятилетнюю канцероспецифическую выживаемость по сравнению со стандартной практикой [105]. На основании исходного уровня ПСА можно использовать риск-адаптированную стратегию. Анализ ПСА можно проводить каждые два года у мужчин группы высокого риска или отложить на 8–10 лет у мужчин группы низкого риска с уровнем ПСА < 1 нг/мл в возрасте 40 лет или < 2 нг/мл в возрасте 60 лет и отрицательным семейным анамнезом [121]. Результаты анализа данных ERSPC поддерживают рекомендацию о восьмилетнем интервале между скринингом у мужчин с исходным уровнем ПСА < 1 нг/мл, поскольку менее чем у 1% из них при четырехлетнем наблюдении уровень ПСА становится выше порога для биопсии (3 нг/мл). Процент выявления РПЖ через 8 лет составил около 1% [122]. По данным Гетеборгского центра исследования ERSPC, возраст, в котором необходимо прекратить попытки раннего выявления РПЖ, остается спорным, но он зависит от ожидаемой продолжительности жизни. На основании результатов исследований PIVOT и ERSPC, раннее выявление не принесет пользы мужчинам с ожидаемой продолжительностью жизни менее 15 лет. Кроме того, хотя не существует простого метода определения ожидаемой продолжительности жизни, сопутствующие заболевания как минимум имеют такое же значение, как и возраст. Подробный обзор можно найти в разделе 5.4 «Оценка состояния здоровья и ожидаемой продолжительности жизни» и рекомендациях SIOG [123, 360].

В настоящее время доступны различные инструменты для определения необходимости выполнения биопсии с целью диагностики РПЖ, включая магнитно-резонансную томографию (МРТ; см. раздел 5.2.4). Показано, что ряд новых биологических маркеров, включая TMPRSS2-Erg fusion, PCA3 [124, 125] или калликреины, которые входят в маркеры PHI и 4Kscore [126, 127], повышают чувствительность и специфичность ПСА, позволяя избежать выполнения ненужной биопсии и снизить гипердиагностику (см. раздел 5.2.2.4). Опубликованных к настоящему времени данных недостаточно, чтобы внедрить эти маркеры в программы рутинного скрининга.

Калькуляторы риска помогают определить на индивидуальной основе возможный риск РПЖ, тем самым позволяя уменьшить число ненужных биопсий. В настоящее время доступно несколько инструментов, разработанных по результатам когортных исследований:

- из когорты PCPT: PCPTRC 2.0 http://deb.uthscsa.edu/URORiskCalc/Pages/calcs.jsp;
- из когорты ERSPC: http://www.prostatecancer-riskcalculator.com/seven-prostate-cancer-risk-calculators. В 2017 г. представлена обновленная версия, включая прогнозирование РПЖ низкого и высокого риска, основанное на классификации ISUP, и наличие крибриформного роста [128];
- из канадской когорты: http://sunnybrook.ca/content/?page=occ-prostatecalc (среди прочих).

Поскольку не показано превосходства ни одного из инструментов, их выбор зависит от индивидуальных предпочтений [129].

5.1.3. Рекомендации по скринингу и раннему выявлению

Рекомендации	УД	СР
Не предлагайте мужчинам анализ ПСА без информирования о возможных рисках и преимуществах	3	Сильная
Хорошо информированным мужчинам с хорошим состоянием здоровья и ожидаемой продолжительностью жизни не менее 10–15 лет можно предлагать индивидуальную стратегию раннего выявления РПЖ, адаптированную по риску	3	Слабая
Раннее выявление с помощью анализа ПСА показано мужчинам с повышенным риском РПЖ: • в возрасте более 50 лет • в возрасте более 45 лет при отягощенном семейном анамнезе • лицам афроамериканской расы в возрасте более 45 лет • носителям мутации BRCA2 в возрасте более 40 лет	2b	Сильная
Риск-адаптированную стратегию (в зависимости от исходного уровня ПСА) с анализом ПСА каждые два года можно рассматривать у мужчин группы риска: • при уровне ПСА > 1 нг/мл в возрасте 40 лет • при уровне ПСА > 2 нг/мл в возрасте 60 лет В остальных случаях можно отложить анализ на 8 лет	3	Слабая
Возраст, при котором следует прекратить раннее выявление РПЖ, зависит от ожидаемой продолжительности жизни и общего состояния; мужчинам с ожидаемой продолжительностью жизни < 15 лет раннее выявление не принесет пользы	3	Сильная

5.2. Клиническая диагностика

Наличие РПЖ обычно подозревают на основании результатов ПРИ и/или уровня ПСА. Окончательный диагноз ставится при обнаружении аденокарциномы в биопсийном материале.

5.2.1. Пальцевое ректальное исследование

Большинство РПЖ локализуется в периферической зоне ПЖ и могут быть выявлены при ПРИ, если их объем достигает 0,2 см3 и более. Примерно у 18% всех больных РПЖ выявляется на ПРИ, вне зависимости от уровня ПСА [130]. Положительная прогностическая ценность выявления подозрительных очагов при пальпации у больных с уровнем ПСА ≤ 2 нг/мл составляет 5–30% [131]. Изменения на ПРИ коррелируют с повышенным риском более высокой группы ISUP и поэтому считаются показанием для биопсии ПЖ [132, 133].

5.2.2. Простатический специфический антиген

Введение ПСА в качестве маркера произвело революцию в диагностике РПЖ [134]. ПСА является органоспецифическим, однако не считается специфическим для рака, поскольку его уровень может быть повышенным при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), простатите и других незлокачественных состояниях. Уровень ПСА в качестве независимого показателя обладает более высокой прогностической ценностью, чем изменения на ПРИ и ТРУЗИ [135].

Единые международные стандарты относительно измерения уровня ПСА не установлены [136]. Уровень ПСА относят к «непрерывным» параметрам, т.е. чем выше его значение, тем выше вероятность наличия РПЖ. У многих мужчин может присутствовать РПЖ, несмотря на низкий уровень ПСА крови [137]. В таблице 5.2.1 представлены показатели выявления РПЖ с индексом Глисона ≥ 7 баллов (группа ISUP ≥ 2) при низком уровне ПСА, что не дает возможности установить оптимальный порог для выявления непальпируемого, но клинически значимого РПЖ. Использование номограмм позволяет прогнозировать выявление РПЖ [138].

Таблица 5.2.1. Риск РПЖ при низком уровне ПСА [137]

Уровень ПСА, нг/мл	Риск РПЖ, %	Риск РПЖ группы ISUP ≥ 2, %
0–0,5	6,6	0,8
0,6–1,0	10,1	1,0
1,1–2,0	17,0	2,0
2,1–3,0	23,9	4,6
3,1–4,0	26,9	6,7

5.2.2.1. Плотность ПСА

Плотность ПСА рассчитывается путем деления уровня ПСА на объем ПЖ, определенный на ТРУЗИ. Чем выше плотность ПСА, тем более вероятно, что РПЖ является клинически значимым (см. раздел 6.2.1 «Лечение рака предстательной железы низкого риска»).

5.2.2.2. Скорость нарастания ПСА, время удвоения уровня ПСА

Существует два способа измерения изменений уровня ПСА во времени:

- скорость нарастания ПСА, которая определяется как абсолютный ежегодный прирост ПСА (нг/мл/год) [139];
- время удвоения уровня ПСА, которое выражает экспоненциальное увеличение ПСА с течением времени, отражая относительные изменения [140].

Эти два критерия могут иметь прогностическую ценность у пациентов, которым проводилось лечение по поводу РПЖ. Тем не менее их использование в диагностике РПЖ ограничено из-за сопутствующих изменений (большой объем ПЖ, ДГПЖ), неодинаковых интервалов между измерениями ПСА и увеличения/снижения скорости нарастания и времени удвоения ПСА с течением времени [141]. Эти показатели не предоставляют дополнительной прогностической информации к уровню ПСА [142–145].

5.2.2.3. Соотношение свободного и общего ПСА

Соотношение свободного и общего ПСА следует использовать с осторожностью, поскольку на него могут влиять некоторые методологические и клинические факторы (нестабильность свободного ПСА при комнатной температуре и 4°C, различные условия анализа, сопутствующая ДГПЖ больших размеров) [146]. РПЖ выявляется при биопсии у 56% мужчин с уровнем общего ПСА от 4 до 10 нг/мл и соотношением свободного и общего ПСА < 0,1 и только у 8% мужчин с уровнем свободного и общего ПСА > 0,25 нг/мл [147]. По данным систематического обзора, включавшего 14 исследований, общая чувствительность соотношения свободного и общего ПСА при уровне общего ПСА 4–10 нг/мл составляет 70% [148]. Кроме того, соотношение свободного и общего ПСА не имеет клинического значения при уровне общего ПСА > 10 нг/мл и наблюдении пациентов с ранее диагностированным РПЖ. Клиническое значение соотношения свободного и общего ПСА ограничено в свете появления новых маркеров.

5.2.2.4. Дополнительные анализы

В настоящее время доступен ряд анализов, которые позволяют определить уровень калликреинов в сыворотке или плазме, включая одобренный FDA (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США) индекс здоровья предстательной железы (PHI) (комбинация свободного и общего ПСА и (-2)про-ПСА изоформы (p2ПСА)), а также тест на 4 калликреина (4K) (определяется свободный, интактный, общий ПСА и калликреин-подобная пептидаза 2 [hK2] в сочетании с возрастом, результатом ПРИ и предыдущей биопсии). Оба теста направлены на уменьшение количества ненужных биопсий ПЖ у мужчин, которым определяют уровень ПСА. В ряде проспективных многоцентровых исследований показано, что тесты PHI и 4K превосходят соотношение свободного и общего ПСА по выявлению РПЖ, с улучшением прогнозирования клинически значимого РПЖ у мужчин с уровнем ПСА от 2 до 10 нг/мл [127, 149–151]. При прямом сравнении диагностическая ценность обоих анализов сопоставима [152].

5.2.2.5. Анализы мочи: маркер ПСА-3/SelectMDX/Mi Prostate score (MiPS)/ExoDX

ПСА-3 является простатспецифическим, не кодирующим мРНК биомаркером, который измеряется в осадке мочи, полученной после массажа ПЖ. В настоящее время доступен коммерческий тест Progensa. Он превосходит общий ПСА и процентное отношение свободного ПСА

в выявлении РПЖ у мужчин с повышенным уровнем ПСА, поскольку немного, но статистически значимо повышает площадь под ROC-кривой для положительного результата биопсии [153–156].

Показатель ПСА-3 увеличивается с ростом объема ПЖ, однако получены противоречивые данные о том, позволяет ли он прогнозировать группу ISUP, и его ценность его использования в качестве инструмента мониторинга при динамическом наблюдении не подтверждена [157]. Основным показанием для оценки ПСА-3 в моче может быть отбор мужчин с отрицательным результатом первичной биопсии для повторной биопсии, однако его экономическая эффективность пока не определена [158]. По данным Wei и соавт., в условиях первичной биопсии чувствительность ПСА-3 при пороговом значении 60 составляет 42% с высокой специфичностью (91%) и положительной прогностической ценностью 80%, что свидетельствует о возможности применения анализа в условиях первичного звена [159].

Анализ SelectMDX основан на выделении биомаркера мРНК в моче. Уровень мРНК HOXC6 и DLX1 позволяет установить общий риск выявления при биопсии РПЖ и РПЖ высокой степени злокачественности [160].

В 50% случаев РПЖ выявляется TMPRSS2-ERG fusion, слияние трансмембранной протеазы серина 2 (TMPRSS2) и гена ERG [161]. Комбинация определения в моче TMPRSS2-ERG, экспрессии ПСА-3 и уровня ПСА (Mi(chigan)Prostate Score (MiPS)) позволяет улучшить прогнозирование РПЖ [162]. Экзосомы, секретируемые опухолевыми клетками, могут содержать мРНК, характерную для РПЖ высокой степени злокачественности [163, 164]. Выявление экзосом в моче методом ExoDx Prostate IntelliScore позволяет избежать 27% ненужных биопсий по сравнению со стандартным подходом. Тем не менее в настоящее время анализы MiPS-и ExoDx остаются экспериментальными.

Из шести прямых сравнительных исследований PCA3 и PHI только в работе Seisen и соавт. показано статистически значимое различие в пользу PCA3 в количестве диагностированных РПЖ, однако PHI имеет более высокую точность в выявлении клинически значимого РПЖ (группа ISUP ≥ 2, > 3 положительных биоптатов или протяженность РПЖ в любом из биоптатов > 50%) [165]. В систематическом обзоре Russo и соавт. на основании данных умеренного качества показано, что PHI и 4K имеют высокую диагностическую точность и сопоставимую прогностическую значимость в выявлении клинически значимого РПЖ [166]. В группе скрининга исследования ERSPC использование PCA3 и 4K позволило увеличить прогностическую ценность калькулятора риска, однако различия площади под ROC-кривой составляют менее 0,03 [124]. Согласно опубликованным данным, ряд биомаркеров превосходят по точности используемые в настоящее время прогностические параметры в дифференцировании агрессивных и неагрессивных опухолей [132] и обладают дополнительной прогностической ценностью [167]. Выполнение мпМРТ перед биопсией, вероятно, изменит роль указанных выше биомаркеров (см. раздел 5.2.4).

5.2.2.6. Рекомендации по оценке риска у бессимптомных мужчин

Рекомендации	**СР**
Чтобы избежать выполнения ненужной биопсии, предлагайте дополнительную оценку риска перед выполнением биопсии ПЖ бессимптомным мужчинам с уровнем ПСА от 2 до 10 нг/мл и отсутствием изменений на ПРИ. Рекомендуется использовать один из следующих инструментов: • калькулятор риска; • методы визуализации;	Сильная
• дополнительные анализы крови или мочи	Слабая

5.2.3. Первичная биопсия предстательной железы

Показаниями для проведения биопсии ПЖ служат уровень ПСА и/или изменения на ПРИ (см. раздел 5.2.4). Также при проведении биопсии следует учитывать и заранее обсуждать возраст пациента, сопутствующие заболевания и терапевтические последствия [168]. Стратификация риска становится важным инструментом для снижения числа ненужных биопсий [168].

Небольшое повышение уровня ПСА, выявленное однократно, не считается прямым показанием к биопсии. Необходимо повторно определить его через несколько недель при помощи того же анализа в стандартных условиях (т.е. без эякуляции и манипуляций, таких как катетеризация,

цистоскопия, или трансуретральной резекции (ТУР) и при отсутствии инфекций мочевыводящих путей (ИМВП)) в той же диагностической лаборатории с использованием аналогичной методики [169, 170]. Назначение эмпирической антибактериальной терапии бессимптомным пациентам с целью снижения уровня ПСА не рекомендуется [171].

В настоящее время проведение биопсии ПЖ под ТРУЗИ-контролем является стандартным методом диагностики. Биопсию ПЖ можно выполнить трансректальным или промежностным доступом. Частота обнаружения рака при промежностной биопсии ПЖ без предварительного выполнения МРТ сопоставима с показателями для трансректальной биопсии [172], однако ряд публикаций свидетельствуют о снижении риска инфекционных осложнений при промежностной биопсии (см. раздел 5.2.6.4). Рекомендуется проводить дезинфекцию прямой кишки повидон-йодином [173, 174].

Не рекомендуется проводить диагностическую ТУР ПЖ для выявления РПЖ [175].

5.2.4. Роль методов визуализации в диагностике рака предстательной железы

5.2.4.1. Трансректальное ультразвуковое исследование и другие методы ультразвукового исследования

ТРУЗИ в серошкальном режиме не позволяет определить РПЖ с достаточной достоверностью [176], учитывая низкую диагностическую ценность дополнительных биоптатов, взятых из гипоэхогенных очагов [177]. В исследованиях показаны противоречивые результаты гистосканирования ПЖ [178]. В настоящее время получены первые данные по новым методам УЗИ, включая соноэластографию, УЗИ с контрастным усилением или микроультразвуковые системы с высоким разрешением; по отдельности или в комбинации они носят название «мультипараметрическое УЗИ». Однако эти методы по-прежнему не стандартизированы, отсутствуют результаты крупных исследований и сохраняются противоречивые результаты оценки переходной зоны [179–184].

5.2.4.2. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография

5.2.4.2.1. Мультипараметрическая мпМРТ в выявлении РПЖ группы ISUP ≥ 2

Сравнение с результатами морфологического исследования после РПЭ показало, что мпМРТ обладает прекрасной чувствительностью в выявлении и определении локализации РПЖ группы ISUP ≥ 2 [185–187]. Эти данные подтверждены у пациентов, которым выполнялась систематическая биопсия. В Кокрейновском метаанализе, в котором сравнивали мпМРТ и систематическую биопсию (≥ 20 точек) в условиях первичной биопсии и при отрицательном результате предыдущей биопсии, общая чувствительность мпМРТ в выявлении РПЖ группы ISUP ≥ 2 составила 91% (95% ДИ 0,83–0,95), а специфичность – 0,37 (95% ДИ 0,29–0,46) [188]. Для РПЖ группы ISUP ≥ 3 объединенная чувствительность и специфичность мпМРТ составила 0,95 (95% ДИ 0,87–0,99) и 0,35 (95% ДИ 0,26–0,46) соответственно.

5.2.4.2.2. Эффективность мпМРТ в выявлении РПЖ группы ISUP 1

мпМРТ не обладает высокой чувствительностью в выявлении РПЖ группы ISUP 1. Метод позволяет диагностировать менее 30% опухолей размером до 0,5 см3, подтвержденных морфологическим исследованием после РПЭ [185]. При использовании результатов систематической биопсии в качестве стандарта мпМРТ имеет объединенную чувствительность 0,70 (95% ДИ 0,59–0,80), а специфичность – 0,27 (95% ДИ 0,19–0,37) в выявлении РПЖ группы ISUP 1 [188].

5.2.4.2.3. Повышает ли прицельная МРТ/УЗИ fusion-биопсия выявление РПЖ группы ISUP ≥ 2 по сравнению с систематической биопсией?

Согласно объединенным результатам 25 исследований, посвященных анализу согласованности (прямое сравнение) систематической биопсии (медиана точек 8–15) и прицельной МРТ/УЗИ fusion-биопсией (медиана точек 2–7), отношение выявления (при использовании обоих методов по отдельности) составило 1,12 (95% ДИ 1,02–1,23) для РПЖ группы ISUP ≥ 2 и 1,20 (95% ДИ 1,06–1,36) для РПЖ группы ISUP ≥ 3 в пользу прицельной биопсии [188]. При этом объединенные показатели выявления РПЖ группы ISUP ≥ 2 и ≥ 3 составили 1,44 (95% ДИ 1,19–1,75) и 1,64 (95% ДИ 1,27–2,11) соответственно у пациентов с отрицательным результатом систематической биопсии в анамнезе и всего 1,05 (95% ДИ 0,95–1,16) и 1,09 (95% ДИ 0,94–1,26) в условиях первичной биопсии.

В трех проспективных многоцентровых рандомизированных исследованиях оценивали прицельную биопсию в условиях первичной биопсии. В исследовании Prostate Evaluation for Clinically Important Disease: Sampling Using Image-guidance Or Not? (PRECISION) было ран-

домизировано 500 пациентов, которым ранее не проводилась биопсия, в группу прицельной биопсии и систематической биопсии под контролем ТРУЗИ. Показатели выявления РПЖ группы ISUP ≥ 2 были статистически значимо выше в группе прицельной биопсии (38%), чем в группе систематической биопсии (26%, p = 0,005, отношение выявления 1,46) [189]. В исследовании Assessment of Prostate MRI Before Prostate Biopsies (MRI-FIRST, n = 251) пациентам, которым ранее не проводилась биопсия, выполнена систематическая биопсия под контролем ТРУЗИ врачом, не знакомым с результатами мпМРТ, и прицельная биопсия другим врачом. При прицельной биопсии частота выявления РПЖ группы ISUP ≥ 2 была выше, но различие не было статистически значимым (32,3 и 29,9%, p = 0,38; отношение выявления 1,08) [177]. В то же время при прицельной биопсии выявлено статистически значимо больше опухолей группы ISUP ≥ 3, чем при систематической биопсии (19,9 и 15,1%, p = 0,0095; отношение выявления 1,32). Аналогичная тенденция к улучшению выявляемости РПЖ группы ISUP ≥ 3 при таргетной биопсии показана в Кокрейновском анализе; тем не менее различие не было статистически значимым (отношение выявления 1,11 (0,88–1,40)) [188]. Исследование Met Prostaat MRI Meer Mans (4M) включало 626 пациентов, которым ранее не проводилась биопсия. Всем пациентам выполнили систематическую биопсию, а при наличии изменений на мпМРТ по шкале Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) 3–5 баллов (51%) дополнительно проводилась «in-bore» биопсия под МРТ-наведением. В исследовании получены близкие к исследованию MRI-FIRST результаты, с отношением выявления РПЖ группы ISUP ≥ 2, равным 1,09 (отношение выявления 25% для прицельной биопсии и 23% для систематической биопсии) [190]. Следует отметить, что в этом исследовании прицельная и систематическая биопсии позволили выявить одинаковое количество РПЖ группы ISUP ≥ 3 (11 и 12%; отношение выявления 0,92).

Таким образом, прицельная биопсия статистически значимо превосходит систематическую биопсию в выявлении РПЖ группы ISUP ≥ 2 в условиях повторной биопсии. При первичной биопсии различия менее выражены и не достигли статистической значимости ни в одном из исследований, хотя в большинстве работ показана тенденция в пользу прицельной биопсии.

5.2.4.2.4. Позволяет ли прицельная биопсия снизить выявление РПЖ группы ISUP 1 по сравнению с систематической биопсией?

Согласно объединенным результатам 25 исследований, посвященных анализу согласованности (прямое сравнение) систематической и прицельной биопсии, отношение выявления РПЖ группы ISUP 1 составило 0,62 (95% ДИ 0,44–0,88) у пациентов с отрицательным результатом биопсии в анамнезе и 0,63 (95% ДИ 0,54–0,74) в условиях первичной биопсии [188]. В исследованиях PRECISION и 4M отношение выявления РПЖ группы ISUP 1 было статистически значимо ниже в группе прицельной биопсии (в PRECISION – 9 и 22%, p < 0,001, отношение выявления 0,41; в 4M – 14 и 25%, p < 0,001, отношение выявления 0,56) [189, 190]. В исследовании MRI-FIRST в группе прицельной биопсии показатели выявления клинически незначимого РПЖ были статистически значимо ниже (определялся как РПЖ группы ISUP 1 с максимальной протяженностью рака < 6 мм), чем в группе систематической биопсии (дополнительный оцениваемый критерий, 5,6 и 19,5%, p < 0,0001, отношение выявления 0,29) [168]. Вследствие этого прицельная биопсия позволяет значительно снизить гипердиагностику РПЖ низкого риска по сравнению с систематической биопсией.

5.2.4.2.5. Дополнительная ценность систематической и таргетной биопсии

Существуют две стратегии для выполнения мпМРТ перед биопсией. Стратегия 1 (комбинированная) заключается в комбинированном проведении систематической и прицельной биопсии при выявлении очагов на мпМРТ, а при отсутствии очагов проводится только систематическая биопсия. Стратегия 2 («путь МРТ») состоит в использовании мпМРТ в качестве метода, определяющего необходимость биопсии. В этом случае проводится только прицельная биопсия при наличии очагов на мпМРТ. При отсутствии очагов биопсия не выполняется.

Во многих исследованиях оценивали комбинацию систематической и прицельной биопсии у одних и тех же пациентов, и по этой причине можно оценить дополнительную ценность каждого из методов (например, процент пациентов, у которых РПЖ выявлен только при одном из методов). Результаты Кокрейновского метаанализа этих исследований, исследования MRI-FIRST и 4M свидетельствуют о том, что дополнительная ценность прицельной биопсии в выявлении РПЖ группы ISUP ≥ 2 выше, чем систематической биопсии (см. таблицу 5.2.4.1).

Таблица 5.2.4.1. Дополнительная ценность прицельной и систематической биопсии в выявлении РПЖ группы ISUP ≥ 2 и ≥ 3

Группа ISUP ≥ 2					Группа ISUP ≥ 3		
Группа ISUP		Кохрановский метаанализ* [1]	MRI-FIRS* [168]	4M [169]	Кохрановский метаанализ* [1]	MRI-FIRS* [168]	4M [169]
Первичная биопсия	Дополнительная ценность прицельной биопсии	6,3% (4,8–8,2)	7,6% (4,6–11,6)	7,0% (не определено)	4,7% (3,5–6,3)	6,0% (3,4–9,7)	3,2% (не определено)
	Дополнительная ценность систематической биопсии	4,3% (2,6–6,9)	5,2% (2,8–8,7)	5,0% (не определено)	2,8% (1,7–4,8)	1,2% (0,2–3,5)	4,1% (не определено)
	Общая выявляемость	27,7% (23,7–32,6)	37,5% (31,4–43,8)	30% (не определено)	15,5% (12,6–19,5)	21,1% (16,2–26,7)	15% (не определено)
Отрицательная биопсия в анамнезе	Дополнительная ценность прицельной биопсии	9,6% (7,7–11,8)	–	–	6,3% (5,2–7,7)	–	–
	Дополнительная ценность систематической биопсии	2,3% (1,2–4,5)	–	–	1,1% (0,5–2,6)	–	–
	Общая выявляемость	22,8% (20,0–26,2)	–	–	12,6% (10,5–15,6)	–	–

** 95% ДИ.*

Абсолютная дополнительная ценность техники биопсии определяется как пропорция пациентов из всей когорты, у который РПЖ выявлен только при этой технике.

В таблице 5.2.4.1 дополнительная ценность отражает процент пациентов во всей когорте; если учитывать распространенность рака, можно рассчитать относительный процент дополнительно выявленных опухолей. Дополнительное проведение прицельной биопсии в условиях первичной биопсии повышает количество диагностированных РПЖ группы ISUP ≥ 2 и ≥ 3 примерно на 20 и 30% соответственно. При повторной биопсии эти показатели составляют 40 и 50% соответственно. В случае отказа от систематической биопсии в условиях первичной биопсии будет пропущено примерно 16% РПЖ группы ISUP ≥ 2 и 18% РПЖ группы ISUP ≥ 3, а при повторной биопсии – 10 и 9% соответственно.

5.2.4.2.6. Количество биопсий, которых можно избежать при «пути МРТ»

Диагностическая ценность и количество биопсий, которых можно избежать при «пути МРТ», зависят от порогового значения шкалы Ликерта/PI-RADS, принимаемого за положительный результат мпМРТ. По данным объединенных исследований пациентов, которым не проводилась биопсия, или с отрицательным результатом биопсии в анамнезе при пороговом значении

шкалы Ликерта/PI-RADS ≥ 3 баллов можно избежать 30% биопсий (95% ДИ 23–38), пропуская при этом 11% (95% ДИ 6–18) всех выявляемых опухолей группы ISUP ≥ 2 (относительный процент) [188]. При увеличении порога до ≥ 4 баллов можно избежать 59% биопсий (95% ДИ 43–78), при этом пропуская 28% (95% ДИ 14–48) опухолей группы ISUP ≥ 2 [1]. Следует отметить, что в исследованиях MRI-FIRST, PRECISION и 4M отрицательный результат мпМРТ (показатель шкалы Ликерта/PI-RADS ≤ 2 баллов) получен в 21,1, 28,9 и 49% случаев соответственно [177, 189, 190].

5.2.4.2.7. Другие вопросы

5.2.4.2.7.1.Воспроизводимость мпМРТ

Несмотря на введение новой системы PI-RADS v2 [191], воспроизводимость результатов МРТ между исследователями в лучшем случае остается умеренной [192, 193], что ограничивает ее широкое применение вне экспертных центров мпМРТ. При этом со временем наблюдается статистически значимое повышение точности мпМРТ и таргетной биопсии как в академических, так и в муниципальных клиниках, особенно после внедрения шкалы PI-RADSv2 и многопрофильных конференций с морфологической корреляцией и обратной связью [194–197]. Недавно опубликована обновленная версия шкалы PI-RADS (PIRADSv2.1) для улучшения воспроизводимости [198], но она пока не прошла полную оценку. В настоящее время слишком рано говорить о том, позволят ли качественные подходы и компьютеризированные системы диагностики улучшить интерпретацию очагов, выявляемых на мпМРТ [199–201].

5.2.4.2.7.2.Точность и воспроизводимость таргетной биопсии

Клинически значимый РПЖ, не выявляемый на «пути МРТ», можно пропустить из-за недостатков метода (невидимый очаг и неправильная интерпретация) или ошибок при наведении (неправильное прицеливание или недостаточный забор ткани). В двух ретроспективных исследованиях (n = 211 и 116) пациентов с очагом в одной доле по данным мпМРТ прицельная биопсия позволила выявить 73,5–85,5% всех клинически значимых РПЖ (группа ISUP ≥ 2); комбинация прицельной и систематической биопсии доли интереса – 96–96,4%, а комбинация прицельной биопсии и систематической биопсии противоположной доли – всего 81,6–92,7% [202, 203]. Данное различие может отражать ошибки при наведении, приводящие к недостаточному забору ткани из очага. Увеличение количества биоптатов из очага может частично компенсировать неточности наведения. В ретроспективном исследовании, включавшем 479 пациентов, которым проводилась таргетная биопсия с четырьмя биоптатами из подозрительного очага, которые помечались раздельно, в первых трех биоптатах выявлялось 95,1% клинически значимых РПЖ [204]. В двух ретроспективных исследованиях (n = 330 и 744), в которых пациентам проводилась таргетная биопсия (до 5 биоптатов из подозрительного очага), один и три биоптата позволяли выявить 63–75 и 90–93% РПЖ группы ISUP ≥ 2 [205, 206]. Эти пропорции, возможно, зависят от размера и локализации очага, объема ПЖ и опыта специалиста, но в исследованиях не оценивалось влияние данных факторов.

5.2.4.2.7.3.Роль стратификации по риску

Отрицательная прогностическая ценность снижается при увеличении распространенности рака, когда априори возрастает риск. По этой причине прекрасная отрицательная ценность мпМРТ может не быть применимой к пациентам с риском наличия РПЖ [207], и при интерпретации результатов мпМРТ необходимо оценивать индивидуальный риск РПЖ. Плотность ПСА является одним из наиболее сильных прогностических факторов клинически значимого РПЖ в моделях риска. В ряде исследований показано, что плотность ПСА и шкала PI-RADS являются независимыми прогностическими факторами выявления клинически значимого РПЖ на биопсии [208, 209]. У пациентов с отрицательными результатами мпМРТ (PIRADS 1-2) риск выявления клинически значимого РПЖ на биопсии составляет ≤ 10% при плотности ПСА < 0,15 нг/мл/см3 и 27–40% при плотности ПСА 0,15–0,20 нг/мл/см3 [190, 209–213] (табл. 5.2.4.2).

Ряд исследователей разработали номограммы, которые объединяют результаты мпМРТ с простыми клиническими данными с целью прогнозирования результатов биопсии. Данные номограммы требуют дальнейшей валидации, но в свое время они могут превзойти такие калькуляторы, как ERSPC или PCPT, в отборе пациентов, которым может быть показана систематическая и/или прицельная биопсия [214]. Комбинация результатов мпМРТ с анализом PCA3, плотностью PHI или результатами анализа Stockholm3 позволяет улучшить стратификацию по риску [215–217].

Таблица 5.2.4.2. Влияние плотности ПСА на выявление клинически значимого РПЖ при отрицательном результате мпМРТ

Исследо-вание	Дизайн исследования	Популяция	Протокол биопсии	Критерии клинически значимого РПЖ	Частота выявления клинически значимого РПЖ
Washino (2017) [209]	Ретроспективное Одноцентровое	n = 288 Первичная биопсия	Систематическая биопсия (14 точек) + когнитивная fusion-биопсия	ISUP ≥ 2 или максимальная протяженность рака в биоптате ≥ 4 мм	Общий показатель: 49% PI-RADS 1-2: 0% при плотности ПСА < 0,15, 20% при плотности ПСА 0,15–0,29, 30% при плотности ПСА ≥ 0,3
Distler (2017) [208]	Ретроспективный анализ проспективной базы данных Одноцентровое	n = 1040 Первичная биопсия + отрицательный результат предыдущей биопсии	Промежностная биопсия (медиана 24 точки) + прицельная fusion-биопсия	ISUP ≥ 2	Общий показатель: 43% PI-RADS 1-2/общий показатель: 11% при плотности ПСА ≤ 0,15, 33% при плотности ПСА > 0,15 PI-RADS 1-2/ отрицательный результат предыдущей биопсии: 7% при плотности ПСА ≤ 0,15, 27% при плотности ПСА > 0,15
Hansen (2017) [210]	Ретроспективное Одноцентровое	n = 514 Отрицательный результат предыдущей биопсии или активное наблюдение при РПЖ группы ISUP 1	Промежностная биопсия (медиана 24 точки) + прицельная fusion-биопсия	ISUP ≥ 2	Общий показатель: 31% Likert 1-2: 9% при плотности ПСА ≤ 0,10, 9% при плотности ПСА ≤ 0,2, 29% при плотности ПСА > 0,2
Hansen (2018) [211]	Ретроспективное Многоцентровое	n = 807 Первичная биопсия	Промежностная биопсия + когнитивная fusion-биопсия	ISUP ≥ 2	Общий показатель: 49% PI-RADS 1-2: 10% при плотности ПСА < 0,10, 21% при плотности ПСА 0,1–0,2, 33% при плотности ПСА > 0,2

Oishi (2019) [212]	Ретроспективный анализ проспективной базы данных Одноцентровое	n = 135 Первичная биопсия + отрицательный результат предыдущей биопсии + активное наблюдение + повторное стадирование Только пациенты с отрицательным результатом МРТ (PIRADS < 2)	Систематическая биопсия (12 точек)	ISUP ≥ 2	Общий показатель: 18% При плотности ПСА < 0,10: 6% (общий показатель), 15% (первичная биопсия), 0% (отрицательный результат предыдущей биопсии) При плотности ПСА < 0,15: 10% (общий показатель), 20% (первичная биопсия), 0% (отрицательный результат предыдущей биопсии) При плотности ПСА > 0,15: 40% (общий показатель), 29% (первичная биопсия), 29% (отрицательный результат предыдущей биопсии)
Boesen (2019) [213]	Ретроспективный анализ проспективной базы данных Одноцентровое	n = 808 Первичная биопсия	Систематическая биопсия (10 точек) + прицельная fusion-биопсия	ISUP ≥ 2	Общий показатель: 35% PI-RADS 1-2: 3% при плотности ПСА < 0,10, 5% при плотности ПСА < 0,15, 5% при плотности ПСА < 0,2, 32% при плотности ПСА ≥ 0,2
Van der Leest (2019) [190]	Проспективное многоцентровое	n = 626 Первичная биопсия	Промежностная биопсия (медиана 24 точки) + прицельная fusion-биопсия	ISUP ≥ 2	Общий показатель: 30% PI-RADS 1-2: 1,3% при плотности ПСА < 0,10, 2% при плотности ПСА < 0,15

5.2.4.3. Резюме по данным литературы и практические вопросы по выполнению мпМРТ перед биопсией

Прицельная биопсия значительно повышает выявляемость РПЖ группы ISUP ≥ 2, особенно в условиях повторной биопсии, и имеет пограничную дополнительную ценность по сравнению с систематической биопсией. Преимущество прицельной биопсии выражено в меньшей степени у первичных пациентов, у которых систематическая биопсия сохраняет высокую дополнительную ценность по крайней мере в выявлении опухолей группы ISUP 2. Прицельная биопсия также позволяет выявить статистически значимо меньше РПЖ группы ISUP 1, чем систематическая биопсия.

«Путь МРТ» является привлекательным, поскольку позволит снизить количество биопсий и выявление РПЖ низкой степени злокачественности, при этом сохраняя (или даже улучшая) диагностику клинически значимого РПЖ по сравнению с систематической биопсией. При этом при интерпретации результатов мпМРТ необходимо учитывать риск наличия РПЖ. Калькуляторы риска и плотность ПСА позволяют определить пациентов, которым можно без риска не проводить биопсию при отрицательном результате мпМРТ. Кроме того, без стандартизации интерпретации мпМРТ и техники таргетной биопсии «путь МРТ» может привести к неоптимальным результатам

вне крупных (экспертных) центров. И действительно, ограничения «пути МРТ» включают умеренную воспроизводимость мпМРТ между наблюдателями и отсутствие стандартизации прицельной биопсии, а также отсутствие оценки различий между операторами. Эти проблемы также касаются систематической биопсии. При использовании «пути МРТ» можно пропустить значительное количество опухолей из-за неточностей современных методов наведения, вследствие чего необходимо забирать 3–5 биоптатов из каждого очага, чтобы снизить риск пропуска или неправильного стадирования очага, даже при использовании техники прицельной биопсии.

Наконец, необходимо подчеркнуть, что «путь МПТ» оценивали только у пациентов, у которых риск клинически значимого РПЖ был достаточно высоким, чтобы им была показана биопсия. мпМРТ не следует проводить больных, у которых нет показаний для биопсии на основании семейного анамнеза, клинических и биохимических показателей. Из-за низкой специфичности выполнение мпМРТ у пациентов с очень низким риском РПЖ приведет к большому количеству ложноположительных результатов с последующим увеличением количества ненужных биопсий.

5.2.4.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по методам визуализации

Вводное утверждение	**УД**
Систематическая биопсия является приемлемым подходом, если недоступна мпМРТ.	3

Рекомендации для всех пациентов	**УД**	**СР**
мпМРТ не рекомендуется в качестве первичного инструмента диагностики.	3	Сильная
Необходимо соблюдать рекомендации PI-RADS по выполнению и интерпретации результатов мпМРТ и оценивать результаты в условиях многопрофильной команды с обратной связью с морфологами	3	Сильная
Рекомендации для пациентов, которым не проводилась биопсия	**УД**	**СР**
мпМРТ необходимо выполнять перед биопсией ПЖ	1a	Слабая
При положительном результате мпМРТ (например, PI-RADS ≥ 3) показана комбинация прицельной и систематической биопсии	2a	Сильная
При отрицательном результате мпМРТ (например, PI-RADS ≤ 2) и низком риске выявления РПЖ можно отказаться от биопсии после получения информированного согласия пациента	2a	Слабая
Рекомендации для пациентов с отрицательным результатом предыдущей биопсии	**УД**	**СР**
мпМРТ необходимо выполнять перед биопсией ПЖ	1a	Сильная
При положительном результате мпМРТ (например, PI-RADS ≥ 3) показана только прицельная биопсия	2a	Слабая
При отрицательном результате мпМРТ (например, PI-RADS ≤ 2) и высоком риске выявления РПЖ необходимо выполнить систематическую биопсию после получения информированного согласия пациента	2a	Сильная

5.2.5. Повторная биопсия

5.2.5.1. Повторная биопсия при отрицательном результате предыдущей биопсии

Показания для проведения повторной биопсии:

- растущий и/или стабильно высокий уровень ПСА (см. таблицу 5.2.1 для оценки риска);
- изменения, выявляемые на ПРИ, риск 5–30% [130, 131];
- атипичная мелкоацинарная пролиферация (атипичные железы, подозрительные на рак), риск 31–40% [218, 219];
- множественные очаги простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН) высокой степени (в нескольких биоптатах, трех и более); риск около 30% [219, 220];
- несколько атипичных желез, прилежащих к очагам ПИН высокой степени; риск 50% [221];
- внутрипротоковая карцинома в качестве единственной патологии, > 90% риск сопутствующего РПЖ высокой степени злокачественности [222];
- положительный результат мпМРТ (см. раздел 5.2.4.2).

5.2.5.1.1. Анализы для отбора пациентов на повторную биопсию

У пациентов с повышенным риском РПЖ и отрицательным результатом предыдущей биопсии можно получить дополнительную информацию по тесту Progensa (анализ мочи на ПСА03 после ПРИ), уровню 4K в крови и анализу PHI (эпигенетический тест ткани ПЖ) (ConfirmMDx). Роль PHI, Progensa PCA3 и SelectMDX в определении необходимости выполнения повторной биопсии

у пациентов с отрицательным результатом предыдущей биопсии до конца не определена, и, возможно, они экономически нецелесообразны [158]. Тест ConfirmMDx основан на концепции, что доброкачественная ткань рядом с очагами РПЖ имеет характерные эпигенетические изменения. Если из-за неточностей забора биоптатов РПЖ не выявлен на биопсии, определение эпигенетических изменений в прилежащей доброкачественной ткани будет указывать на наличие карциномы. Тест ConfirmMDX позволяет определить уровень метилирования регионов-промотеров трех генов в доброкачественной ткани ПЖ. По данным многоцентрового исследования, отсутствие метилирования во всех трех генах имеет отрицательную прогностическую ценность 88%, позволяя отказаться от повторной биопсии [223]. Учитывая недостаточное количество данных, в настоящее время нельзя дать рекомендации по рутинному применению теста ConfirmMDX, особенно учитывая широкое распространение мпМРТ для определения показаний к повторной биопсии.

Таблица 5.2.5.1. Описание дополнительных экспериментальных методов при отрицательном результате биопсии ПЖ*

Название теста	Субстрат	Молекула	Одобрение FDA
Progensa	Моча после ПРИ	lncRNA ПСА-3	Да
SelectMDX	Моча после ПРИ	мРНК HOXC6, DLX1	Нет
PHI	Сыворотка крови	Общий, свободный ПСА и p2ПСА	Да
4Kscore Test	Сыворотка крови/плазма	Общий, свободный, интактный ПСА, hK2	Нет
ConfirmMDX	Биоптаты ПЖ с доброкачественной тканью	Метилированный APC, RASSF1 и GSTP1	Нет

** Изолированная ПИН высокой степени в одном или двух биоптатах больше не является показанием к повторной биопсии ПЖ [224].*

5.2.5.2. Сатурационная биопсия

Частота случаев РПЖ, выявляемых при помощи повторной сатурационной биопсии (> 20 точек), варьирует от 30 до 43% и зависит от количества столбиков, полученных при предыдущих биопсиях [225]. В особых случаях сатурационную биопсию можно выполнять промежностным доступом, что позволяет дополнительно выявить РПЖ в 38% случаев. Однако недостаток метода заключается в высокой частоте острой задержки мочеиспускания (10%) [226].

5.2.6. Процедура биопсии ПЖ

5.2.6.1. Зоны для биопсии и количество столбиков

При первичной биопсии, если ранее не выполнялась мпМРТ или при отсутствии очагов на мпМРТ, забор ткани следует выполнять от верхушки к основанию, в периферических отделах ПЖ как можно более латерально и сзади. Дополнительные столбики нужно взять из зон, в которых выявлены изменения на ПРИ/ТРУЗИ. Биопсия из 6 точек больше не считается эффективной. При объеме ПЖ 30 см3 необходимо проводить биопсию не менее чем из 8 точек [227]. В настоящее время при большем объеме ПЖ рекомендована биопсия из 10–12 точек, поскольку с дальнейшим увеличением количества точек точность метода существенно не изменяется [228, 229].

Если на мпМРТ определяются подозрительные очаги, можно выполнить таргетную биопсию при помощи когнитивного fusion, аппаратного МРТ/УЗИ fusion или техники «in-bore». В литературе не показано превосходства одной из данных техник [230–233]. Из каждого очага необходимо брать не менее трех биоптатов (см. раздел 5.2.4.2.7.2).

5.2.6.2. Антибиотики перед биопсией

Рекомендуется применение пероральных или внутривенных антибиотиков. Из препаратов предпочтительнее хинолоны, при этом ципрофлоксацин превосходит по эффективности офлоксацин [234]. Антибактериальная профилактика позволяет статистически значимо снизить риск ИМВП после биопсии. Трехдневный режим не превосходит по эффективности однократную профилактику [235]. Повышение резистентности к хинолонам связано с увеличением числа тяжелых инфекционных осложнений после биопсии [236, 237]. В норвежском реестре показано увеличение резистентности к триметоприму-сульфаметоксазолу и ципрофлоксацину в последние годы и повышение 30-дневной смертности [238]. Факторы риска устойчивости к фторхинолонам включают биопсию под контролем ТРУЗИ в анамнезе, постоянный катетер и любой из следующих критериев: ИМВП, поездки в другие страны или госпитализация в тече-

ние 6 последних месяцев. Для минимизации риска тяжелой инфекции вследствие устойчивости ректальной флоры к хинолонам пациентам с данными факторами риска необходимо предлагать биопсию под ТРУЗИ-контролем после посева из прямой кишки и таргетной антибактериальной профилактики [173]. Можно провести дезинфекцию прямой кишки раствором повидон-йода [173]. В случае промежностной биопсии, при которой нет контакта с ректальной флорой, достаточно однократного внутривенного введения цефазолина [239, 240]. В систематического обзоре 2017 г. [172] не выявлено статистически значимых различий между трансректальной и промежностной биопсией по инфекционным осложнениям, хотя в метаанализе, включавшем 7 сравнительных исследований, риск фебрильной температуры был в 2 раза ниже промежностной биопсии с ОР 0,26 (0,14–0,48) [241].

5.2.6.3. Местная анестезия

Рекомендуется проводить перипростатическую нервную блокаду под контролем УЗИ [242]. Локализация депо анестетика (в верхушке или основании) не имеет значения. Интраректальное введение местного анестетика уступает по эффективности перипростатической инфильтрации [243]. Местная анестезия может эффективно применяться при промежностной биопсии под контролем мпМРТ [244]. Пациента укладывают в литотомическое положение. Бупивакаин вводят в кожу промежности и подкожные ткани, а через две минуты проводят перипростатический блок. По данным систематического обзора, включавшего три исследования, в которых сравнивали интенсивность боли, после промежностной биопсии болевой синдром был более выраженным, чем после трансректальной (ОР 1,83 (1,27–2,65)) [241]. В рандомизированном исследовании показано, что дополнительное проведение блокады срамного нерва при промежностной биопсии повышает эффективность перипростатической блокады [245]. Прицельную биопсию можно выполнить с использованием решетки для брахитерапии или под контролем направляющего устройства, направляющего иглу, или при позиционировании «свободной рукой» [244, 246, 247].

5.2.6.4. Осложнения

Осложнения биопсии представлены в таблице 5.2.3 [248]. В ранее опубликованных исследованиях частота тяжелой инфекции после биопсии составляла менее чем 1%, но в последнее время этот показатель увеличился вследствие развития резистентности микроорганизмов [249]. Прием аспирина в малых дозах больше не считается абсолютным противопоказанием к выполнению биопсии [250]. По данным систематического обзора, показатели инфекционных осложнений после промежностной биопсии ниже, чем после трансректальной, с сопоставимой частотой гематурии, гематоспермии и острой задержки мочеиспускания [251]. В метаанализе, включавшем 13 исследований, в которых 4280 пациентов рандомизировали в группу промежностной или трансректальной биопсии, не выявлено статистически значимых различий в частоте осложнений. Следует отметить, что частоту инфекционно-воспалительных осложнений сравнивали у 497 пациентов после трансректальной биопсии и 474 больных после промежностной биопсии. При промежностной биопсии выше требования к (местной) анестезии [172].

Таблица 5.2.6.1. Процент осложнений биопсии независимо от количества столбиков

Осложнения	**Процент пациентов**
Гематоспермия	37,4
Гематурия (> 1 дня)	14,5
Ректальное кровотечение < 2 дней	2,2
Простатит	1,0
Фебрильная температура (> 38,5 °C)	0,8
Эпидидимит	0,7
Ректальное кровотечение > 2 дней ± необходимость в его хирургической остановке	0,7
Острая задержка мочи	0,2
Другие осложнения, требующие госпитализации	0,3

5.2.6.5. Биопсия семенных пузырьков

Четкие показания для проведения биопсии семенных пузырьков пока не определены. При уровне ПСА > 15 нг/мл вероятность инвазии в семенные пузырьки составляет 20–25% [252]. Биопсия семенных пузырьков показана, только если ее результаты повлияют на тактику лечения, т.е. если при обнаружении инвазии в семенные пузырьки не будет проводиться РПЭ или в последующем будет выполняться ДЛТ. В настоящее время оспаривается ее дополнительная ценность по сравнению с мпМРТ.

5.2.6.6. Биопсия переходной зоны

Первичная биопсия с забором ткани переходной зоны характеризуется очень низкой частотой обнаружения РПЖ, поэтому забор ткани переходной зоны следует проводить только при повторной биопсии [253].

5.2.6.7. Тонкоигольная аспирационная биопсия

Метод больше не рекомендуется.

5.2.7. Патоморфологическое исследование пункционных биоптатов предстательной железы

5.2.7.1. Обработка биоптатов

Материалы биопсии ПЖ, полученные с разных участков, необходимо подготавливать по отдельности. Перед обработкой фиксируют количество столбиков в каждой пробирке и длину каждого столбика. Длина биоптата ПЖ коррелирует с частотой обнаружения РПЖ [254]. Чтобы отдельные столбики были плоскими и ровными, в один контейнер помещают не более трех столбиков и используют губки и бумагу [255, 256]. Для оптимального обнаружения небольших очагов опухоли блоки следует разрезать на три части, а промежуточные срезы сохраняются для иммуногистохимического (ИГХ) исследования [253].

5.2.7.2. Микроскопическое исследование и заключение

Диагностика РПЖ основывается на патоморфологическом исследовании. Диагностические критерии включают характеристики, патогномоничные для рака, большие и малые признаки, свидетельствующие в пользу рака и против него. При выявлении подозрительного очага можно использовать дополнительное окрашивание и окрашивание более глубоких срезов [257–259]. При сомнениях в диагнозе можно привлечь для консультации коллег и специалистов сторонней организации [257]. В таблице 5.2.7.1 представлены рекомендации по терминологии для описания результатов биопсии ПЖ [255].

Таблица 5.2.7.1. Рекомендуемые диагностические термины для описания результатов биопсии ПЖ [255]

Рекомендованная терминология	УД	СР
Доброкачественное новообразование/отсутствие рака. При необходимости следует включать описание	3	Сильная
Активное воспаление		
Гранулематозное воспаление		
ПИН высокой степени		
ПИН высокой степени с атипичными железами, с подозрением на аденокарциному		
Очаг атипичных желез/узел с подозрением на аденокарциному/атипичная мелкоацинарная пролиферация с подозрением на рак		
Аденокарцинома		
Внутрипротоковая карцинома		

Для каждого биоптата следует отдельно указывать результат, включая локализацию биоптата (в соответствии со схемой биопсии) и морфологическими данными, с описанием гистологического типа и группы по шкале ISUP [77]. Необходимо также описывать суммарную группу ISUP 2014, включая каждый биоптат по отдельности (см. раздел 4.2). Суммарная группа ISUP устанавливается с учетом всех положительных биоптатов путем оценки общей распространенности каждого паттерна Глисона. Например, если в трех биоптатах РПЖ имеет исключительно паттерн Глисона 3, а в одном – только паттерн Глисона 4, суммарная группа ISUP будет 2 (индекс Глисона 7 (3 + 4)) или 3 (ин-

декс Глисона 7 (4 + 3)), в зависимости от того, превышает ли протяженность опухоли с индексом Глисона 3 протяженность опухоли с индексом Глисона 4; в худшем случае суммарная группа ISUP будет 4 (индекс Глисона 8 (4 + 4)). В недавно опубликованных исследованиях показано, что суммарная группа ISUP имеет высокую прогностическую ценность в отношении группы ISUP после РПЭ [260] и развития биохимического рецидива [261].

Следует указывать наличие внутрипротоковой карциномы, лимфососудистой инвазии и экстрапростатического прорастания. Совсем недавно показано, что выявление при биопсии крибриформного характера РПЖ, а также внутрипротоковой карциномы является независимым прогностическим фактором метастатического процесса [262] и канцероспецифической выживаемости [263].

Процент положительных биоптатов (%) и протяженность (мм) опухоли в каждом столбике ткани коррелируют с группой ISUP, объемом опухоли, положительным хирургическим краем и стадией РПЖ в препарате после РПЭ. Они позволяют прогнозировать биохимический рецидив, прогрессирование РПЖ после операции и неэффективность лучевой терапии. Эти параметры включены в номограммы, разработанные для прогнозирования стадии T и инвазии в семенные пузырьки после РПЭ или при неэффективности лучевой терапии [264–266]. По этой причине в заключении необходимо указывать процент положительных биоптатов и протяженность рака в каждом столбике. Протяженность опухоли (мм) и процент РПЖ в столбике имеют одинаковую прогностическую ценность [267]. В протоколах активного наблюдения при РПЖ группы ISUP 1 процент опухоли в одном биоптате > 50% используется как порог для раннего проведения лечения [268].

Биопсию ПЖ, которая не содержит железистой ткани, следует расценивать как диагностически неинформативную. Обязательные элементы, которые необходимо описывать в заключении биопсии ПЖ, при которой выявлен рак:

- тип карциномы;
- первичный и вторичный/самый высокий паттерн Глисона (отдельно по биоптатам и в целом);
- процент рака высокой степени злокачественности (в целом);
- протяженность рака (в мм или процентах) (как минимум отдельно по биоптатам);
- если присутствует: экстрапростатическое прорастание, инвазия в семенные пузырьки, лимфососудистая инвазия, внутрипротоковая карцинома, периневральная инвазия;
- группа ISUP 2014 (суммарная).

5.2.7.3. Анализ тканевых прогностических биомаркеров

После анализа литературы и нескольких обсуждений многопрофильная рабочая группа ASCO-EAU-AUA подготовила рекомендации по применению тканевых биомаркеров РПЖ. Рекомендации ограничены пятью коммерчески доступными тестами (Oncotype Dx, Prolaris, Decipher, Decipher PORTOS и ProMark), которые прошли убедительную валидацию в крупных ретроспективных исследованиях. В литературе имеются данные о том, что они могут влиять на тактику ведения пациентов [269].

Выбранные тесты значительно улучшают прогностическую точность клинических многофакторных моделей для отбора пациентов, которым можно проводить активное наблюдение, или больных с клинически значимым РПЖ, которым показано радикальное лечение. Кроме того, по результатам тестов можно определить тактику после РПЭ. В ряде исследований показано, что тканевые биомаркеры и МРТ по отдельности улучшают выявление клинически значимого РПЖ при активном наблюдении, но остается неясным, в каких случаях необходимо использовать оба метода. Поскольку отдаленное влияние данных тестов на онкологические результаты не изучено и проспективных исследований практически нет, рабочая группа пришла к выводу, что их не следует использовать на рутинной основе, а лишь у больных, для которых результаты тестов могут повлиять на тактику ведения. Например, при благоприятных характеристиках РПЖ промежуточного риска можно выбрать активное наблюдение, а при неблагоприятных – дополнительно провести гормональную терапию (ГТ) после РПЭ.

5.2.7.4. Патоморфологическое исследование препарата после радикальной простатэктомии

5.2.7.4.1. Обработка препарата после радикальной простатэктомии

При патоморфологическом исследовании препарата после РПЭ описываются патоморфологическая стадия, гистологический тип, степень злокачественности и состояние хирургического края. Обычно рекомендуется полностью заливать весь препарат после РПЭ для лучшего определения локализации, мультифокальности и однородности опухоли. Однако в целях экономии можно заливать

часть материала с использованием стандартной методики, особенно при увеличенной ПЖ (> 60 г). Наиболее целесообразный способ включает полную заливку задней (дорсальной) части ПЖ и заливку одного переднемедиального левого и правого сегментов. По сравнению с полной заливкой метод частичной заливки позволяет в 98% случаев обнаружить РПЖ группы ISUP ≥ 2 и провести точное стадирование в 96% случаев [270].

После доставки в патоморфологическую лабораторию весь удаленный препарат окрашивают, чтобы оценить состояние хирургического края. Материал фиксируют в буферном формалине не менее чем на 24 часа, предпочтительно перед нарезанием ткани. Для улучшения фиксации можно использовать введение формалина, что обеспечит более однородную фиксацию и лучшее нарезание через 24 часа [271]. После фиксации верхушку снимают и нарезают ((пара)сагиттальные или радиальные срезы); «бритвенный» метод не рекомендуется [76]. Из остального удаленного препарата обычно нарезают поперечные срезы толщиной 3–4 мм перпендикулярно к задней поверхности. Полученные кусочки ткани можно заливать в застывающие среды и обрабатывать целыми блоками или после нарезания кубиками. Обработка целых блоков обеспечивает лучшую топографическую визуализацию РПЖ и сокращает время патоморфологического исследования. Она лучше коррелирует с данными методов визуализации, хотя занимает больше времени и требует отдельного техника. В рутинной практике преимущества этого метода не перевешивают его недостатки.

5.2.7.4.1.1. Рекомендации по обработке материала после радикальной простатэктомии

Рекомендации	**УД**	**СР**
Желательно осуществлять заливку в застывающие среды всего материала либо традиционным способом (кубиками), либо целыми блоками	3	Сильная
Перед нарезанием следует окрасить всю поверхность препарата, чтобы определить состояние хирургического края	3	Сильная
Верхушку необходимо исследовать отдельно при помощи конического метода и сагиттальных или радиальных срезов	3	Сильная

5.2.7.4.2. Протокол исследования материала после радикальной простатэктомии

Патоморфологическое заключение предоставляет важную информацию о прогностических параметрах, необходимых для определения тактики лечения (таблица 5.2.7.1). Учитывая сложность информации, предоставляемой по каждому препарату, при составлении заключения рекомендуется использовать сводную таблицу или контрольный список (таблица 5.2.7.2). Тем самым достигается более четкое и полное изложение результатов патоморфологического исследования [272].

Таблица 5.2.7.1. Обязательная информация, указываемая в заключении патоморфологического исследования

Типирование (> 95% случаев РПЖ представляют типичные (ацинарные) аденокарциномы)
Степень злокачественности в соответствии с группой ISUP (неприменимо при изменениях, связанных с лечением)
Наличие внутрипротоковой карциномы
Стадирование и состояние хирургического края опухоли: локализация и степень прорастания капсулы, наличие инвазии в шейку мочевого пузыря, сторона прорастания капсулы или инвазии в семенные пузырьки, локализация и размер положительного хирургического края
Можно дополнительно указать информацию о мультифокальности, диаметре/объеме основного очага опухоли и его зональном расположении.

Таблица 5.2.7.2. Пример контрольного списка для заключения исследования препарата после радикальной простатэктомии

Гистологический тип
• Тип карциномы, например: обычный ацинарный, протоковый
Гистологическая степень злокачественности
• Первичная (основная) степень
• Вторичная степень
• Третичная степень (если применимо)
• Суммарный индекс Глисона/группа ISUP 2014
• Примерный процент компонентов с индексом Глисона 4 или 5

Количественное определение опухоли (факультативно)
• Процент вовлечения ПЖ
• Размер/объем основного очага опухоли
Патоморфологическое стадирование (pTNM)
• При наличии экстрапростатического прорастания
◆ Указать, очаговое или диффузное
◆ Указать локализацию
◆ Указать наличие инвазии в семенные пузырьки
• Если применимо, информация о регионарных ЛУ
◆ Локализация
◆ Количество удаленных ЛУ
◆ Количество пораженных опухолью ЛУ
Хирургический край
• При наличии карциномы в крае
◆ Указать локализацию
Другое
• Наличие лимфососудистой/сосудистой инвазии
• Локализация основной опухоли
• Наличие внутрипротоковой карциномы/крибриформного рака

5.2.7.4.3. Группа ISUP в препарате после радикальной простатэктомии

Оценка обычной аденокарциномы ПЖ по шкале Глисона (модифицированной шкале ISUP 2014) [77] служит наиболее достоверным прогностическим фактором клинического поведения опухоли и ее ответа на лечение. В этой связи группа ISUP является одним из параметров номограммы, оценивающей риск канцероспецифической выживаемости после РПЭ [273].

Группа ISUP основана на сумме баллов двух доминантных (по объему) участков по шкале Глисона. Группа ISUP 1 устанавливается при суммарном индексе Глисона ≤ 6 баллов (включая < 5% индекса Глисона 4). Группы ISUP 2 и 3 описывают РПЖ с индексом Глисона 3 и 4. Если в 50% опухоли и более индекс Глисона составляет 3 балла, указывается группа ISUP 2, а если преобладает индекс Глисона 4 балла – группа ISUP 3. Группа ISUP 4 устанавливается при наличии только РПЖ с индексом Глисона 4 балла, а группа 5 – при сочетании индекса Глисона 4 и 5 баллов или только 5 баллов. При мультифокальном РПЖ дается суммарная группа ISUP с обязательным указанием самой высокой оценки отдельного очага. Третичный балл по шкале Глисона 5, особенно если его участок превышает 5% объема опухоли ПЖ, считается неблагоприятным прогностическим фактором развития биохимического рецидива. В дополнение к группе ISUP следует указывать наличие третичного балла и примерный процент соответствующего участка от объема опухоли (см. раздел 4.2) [274].

5.2.7.4.4. Определение экстрапростатического прорастания

Экстрапростатическое прорастание определяется как прорастание опухоли в перипростатическую клетчатку или распространившуюся за пределы ПЖ, например в нервно-сосудистый пучок (СНП) или на переднюю поверхность ПЖ. Инвазия в шейку мочевого пузыря также рассматривается как экстрапростатическое прорастание. Рекомендуется указывать не только расположение, но и степень экстрапростатического прорастания, поскольку она влияет на риск рецидива [275].

Не существует общепринятого международного определения терминов «очаговое», «неочаговое» и «обширное экстрапростатическое прорастание». Одни исследователи к очаговому относят экстрапростатическое прорастание «в нескольких железах» [276] или прорастание опухоли менее чем в одном поле зрения при большом увеличении микроскопа [277], тогда как другие измеряют глубину прорастания в мм [278].

В верхушке ПЖ прорастание опухоли в скелетные мышцы не рассматривается как экстрапростатическое. Следует отметить, что для опухоли в верхушке ПЖ нет стадии pT4. В шейке мочевого пузыря следует различать микроскопическую инвазию тонких волокон гладкой мышцы и обширную инвазию стенки мочевого пузыря, поскольку первая не считается независимым прогностическим фактором биохимического рецидива [279, 280] и должна рассматриваться как экстрапростатическое прорастание (pT3a). Положительный хирургический край в области шейки мочевого пузыря должен обозначаться как экстрапростатическое прорастание (pT3a) с положительным

хирургическим краем, а не как стадия pT4.
Стадию pT4 устанавливают только в случае инвазии мышечной стенки мочевого пузыря при макроскопической оценке [281].

5.2.7.4.5. Объем рака предстательной железы
Мнения о независимой прогностической ценности объема РПЖ в удаленном препарате неоднозначны [277, 282–285]. Тем не менее пороговый объем РПЖ 0,5 см3 продолжают использовать как важный критерий дифференциации клинически значимых и незначимых опухолей [282]. Кроме того, усовершенствование рентгенографических методов позволяет более точно определить объем опухоли до хирургического вмешательства. Таким образом, при наличии основного опухолевого узла рекомендуется как минимум указывать его максимальный диаметр в миллиметрах или примерно установить процент опухоли в ПЖ [286].

5.2.7.4.6. Состояние хирургического края
Состояние хирургического края представляется независимым фактором риска биохимического рецидива. При положительном хирургическом крае опухолевые клетки контактируют с окрашенным краем препарата. Край считается отрицательным, если опухолевые клетки располагаются очень близко к окрашенному краю [283] или на неокрашенной поверхности ткани. Если на ткани имеются серьезные повреждения (как правило, в верхушке), определить состояние хирургического края не всегда возможно [287].

Состояние хирургического края не зависит от стадии рака, а положительный край не свидетельствует о наличии экстрапростатического прорастания [288]. К настоящему времени не получено убедительных данных о связи между размером положительного края и риском рецидива [277]. Однако необходимо указывать (мульти)фокальность и размер положительного края, например линейный размер прорастания в миллиметрах (фокальное ≤ 1 мм или обширное > 1 мм [289]) или количество блоков с положительным краем. Необходимо указывать индекс Глисона в положительном крае, поскольку он коррелирует с прогнозом [245].

5.2.8. Рекомендации по диагностике рака предстательной железы

Рекомендации	**УД**	**СР**
Перед трансректальной биопсией ПЖ необходимо проводить антибактериальную профилактику	1b	Сильная
Для игольчатой биопсии ПЖ рекомендуется местная анестезия путем перипростатической инфильтрации	1a	Сильная
Включение переходной зоны в первичную систематическую биопсию ПЖ нецелесообразно из-за низких показателей выявления РПЖ	2b	Слабая
Препараты после биопсии ПЖ из различных зон ПЖ необходимо направлять в отдельных контейнерах для фиксирования и отчетности	3	Сильная

5.3. Диагностика: стадирование
Стадирование РПЖ проводится при помощи ПРИ и определения уровня ПСА и может дополняться мпМРТ, остеосцинтиграфией и компьютерной томографией (КТ).

5.3.1. Оценка стадии T
Категория cT, используемая в таблицах риска, устанавливается в зависимости от результатов ПРИ. К настоящему времени результаты методов визуализации и биопсии не используются для местного стадирования и стратификации риска.

5.3.1.1. Трансректальное ультразвуковое исследование
ТРУЗИ не превосходит по точности ПРИ в прогнозировании нелокализованного РПЖ [290]. В ряде одноцентровых исследований показаны хорошие результаты различных вариантов ТРУЗИ (трехмерное, режим цветного допплера), но они не подтверждены в крупных исследованиях [291, 292].

5.3.1.2. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография
Наиболее точным для определения местного распространения опухоли на МРТ остается режим T2-усиления. мпМРТ на аппарате мощностью 1,5 T обладает хорошей специфичностью, но низкой чувствительностью в диагностике стадии T3. Согласно объединенным данным метаанализа

по выявлению экстракапсулярного прорастания, инвазии в семенные пузырьки и общему выявлению стадии T3, чувствительность и специфичность составляют 0,57 (95% ДИ 0,49–0,64), 0,91 (95% ДИ 0,88–0,93), 0,58 (95% ДИ 0,47–0,68), 0,96 (95% ДИ 0,95–0,97), 0,61 (95% ДИ 0,54–0,67) и 0,88 (95% ДИ 0,85–0,91) соответственно [293]. МпМРТ обладает низкой чувствительностью, поскольку не позволяет определить микроскопическое экстракапсулярное прорастание. Чувствительность метода увеличивается при радиальном характере прорастания в перипростатическую клетчатку. Частота выявления экстракапсулярного прорастания составляет 14% при радиальной длине < 1 мм и 100% при длине > 3 мм [294]. Чувствительность, специфичность и точность МРТ в прогнозировании стадии pT3 составляют соответственно 40, 95 и 76% для фокальной (микроскопической) инвазии и 62, 95 и 88% для обширного экстрапростатического прорастания [295].

Повышение мощности (3 Т) и функциональные режимы позволяют получить высокое разрешение в режиме T2-усиления и улучшить чувствительность в диагностике экстракапсулярного прорастания или инвазии в семенные пузырьки [293], хотя огромное значение имеет опыт оператора [296], поскольку согласованность между исследователями остается умеренной, с показателем каппа от 0,41 от 0,68 [297]. Хотя точность МРТ для локального стадирования не идеальна, в комбинации с клиническими данными метод позволяет улучшить прогнозирование стадии pT [298, 299]. Кроме того, для повышения точности местного стадирования можно использовать другие показатели, выявляемые на МРТ (объем опухоли или длину контакта с капсулой) [300–302], и группу ISUP по данным биопсии под контролем МРТ [303], [303].

Учитывая низкую чувствительность в выявлении микроскопической инвазии, МРТ не рекомендуется для локального стадирования пациентов с РПЖ низкого риска [298, 304, 305], но в отдельных случаях ее можно применять для планирования лечения.

5.3.2. Определение стадии N

5.3.2.1. Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография

КТ органов брюшной полости и МРТ в режиме T1- и T2-усиления позволяют косвенно оценить поражение ЛУ путем оценки размера и морфологии ЛУ. В различных областях тела нормальные размеры неизмененных ЛУ варьируют и могут перекрываться с размерами положительных ЛУ. Как правило, в малом тазу положительными считаются ЛУ с короткой осью более 8 мм, а за пределами малого таза – более 10 мм. Снижение пороговых значений повышает чувствительность, но снижает специфичность, вследствие чего оптимальный порог до конца не определен [306, 307]. Чувствительность КТ или МРТ составляет < 40% [308, 309]. В метаанализе 4264 пациентов, которым проводилась КТ и тазовая лимфодиссекция (ТЛД), у 654 (15,3%) было выявлено поражение ЛУ и только у 105 больных КТ позволила определить поражение ЛУ (2,5%) [306]. По данным анализа многоцентровой базы данных, включающей 1091 пациента, перенесших ТЛД, чувствительность и специфичность КТ составляют 8,8 и 98% соответственно [310]. У пациентов с индексом Глисона < 8 баллов, уровнем ПСА < 20 нг/мл или клинически локализованным РПЖ вероятность выявления микроскопической инвазии ЛУ на КТ или мпМРТ не превышает 1% [311–313].

Диффузионно-взвешенная МРТ позволяет выявить метастазы в нормальных по размеру ЛУ, но ее отрицательный результат не исключает поражения ЛУ [307, 314].

5.3.2.2. Позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография с холином

По данным метаанализа 609 пациентов, объединенная чувствительность и специфичность позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) с холином в выявлении метастазов в тазовые ЛУ составляет 62% (95% ДИ 51–66%) и 92% (95% ДИ 89–94%) соответственно [315]. В проспективном исследовании 75 пациентов с промежуточным риском поражения ЛУ (10–35%) чувствительность метода составила всего 8,2% при анализе зоны поражения и 18,9% при анализе по пациентам. Эти показатели слишком низкие и не представляют клинического интереса [316]. Чувствительность ПЭТ/КТ повышается до 50% при РПЖ высокого риска и 71% при РПЖ очень высокого риска, превосходя показатели КТ с контрастным усилением [317]. Сравнение ПЭТ/КТ с 11C-холином и диффузионно-взвешенной МРТ при РПЖ промежуточного и высокого риска показало противоречивые результаты: чувствительность ПЭТ/КТ превосходит [318], сопоставима [319, 320] или уступает [316] показателям МРТ.

Вследствие низкой чувствительности ПЭТ/КТ с холином не имеет необходимой для клинической практики диагностической точности в выявлении метастазов в ЛУ или для отказа от ТЛД, показанной на основании факторов риска или номограмм (см. раздел 6.3.4.1.2).

5.3.2.3. ПЭТ/КТ с простатспецифическим мембранным антигеном

В последнее время стала чаще применяться ПЭТ/КТ с меченным 68Ga или 18F простатспецифическим мембранным антигеном (ПЭТ/КТ с ПСМА), поскольку метод имеет прекрасное отношение «контраст/шум», что позволяет улучшить выявляемость очагов. ПСМА также является перспективным маркером благодаря его специфичности к ткани ПЖ, даже несмотря на то, что экстрапростатическая экспрессия при других опухолях, саркоидозе или болезни Педжета в редких случаях может давать ложноположительные результаты [321–324].

По предварительным данным, метод обладает прекрасной чувствительностью в диагностике поражения ЛУ и его результаты могут влиять на тактику лечения. При метаанализе, включавшем 37 публикаций, проведен анализ подгруппы (13 исследований) пациентов с РПЖ перед радикальным лечением с проведением гистологической корреляции в качестве референтного стандарта. В 5 исследованиях оценивали прогностическую способность ПЭТ/КТ с ПСМА для первичного стадирования. При анализе по ЛУ объединенная чувствительность и специфичность метода составили 75 и 99% соответственно, а при анализе по пациентам – 77 и 97% соответственно [325]. Недавно опубликованы результаты другого проспективного многоцентрового исследования, посвященного валидации ПЭТ/КТ с 68GA-ПСМА у пациентов с впервые диагностированным РПЖ и отрицательным результатом остеосцинтиграфии. Из 103 пациентов с повышенным риском поражения ЛУ перед РПЭ 97 больным выполнена расширенная ТЛД, при которой выявлено 85 метастазов в ЛУ у 41 пациента (42,3%). ПЭТ/КТ дала положительный результат у 17 пациентов, чувствительность и специфичность по пациенту составили 41,5% (95% ДИ 26,7–57,8) и 90,9% (95% ДИ 79,3–96,6) соответственно. Тактика лечения была изменена в 12,6% случаев [326].

Уровень ПСА может быть прогностическим фактором положительного результата ПЭТ/КТ. В когорте пациентов из метаанализа, которым проводилось первичное стадирование [325], только в 4 исследованиях оценивали зависимость положительного результата ПЭТ/КТ с ПСМА от уровня ПСА, что не позволяет сделать убедительные выводы. Накопление изотопа также зависит от группы ISUP и уровня ПСА. В серии из 90 пациентов с первичным РПЖ накопление изотопа было ниже в опухолях группы ISUP 1–3, чем в РПЖ группы ISUP ≥ 4. Аналогично, при уровне ПСА ≥ 10 нг/мл накопление выше, чем при уровне ПСА < 10 нг/мл [327].

В систематическом обзоре и метаанализе, включавшем 13 исследований (n = 1597), сравнивали ПЭТ/КТ с ПСМА и мпМРТ [328]. ПЭТ/КТ с 68GA-ПСМА превосходит по чувствительности и имеет сопоставимую с мпМРТ специфичность в предоперационном выявлении метастазов в ЛУ при РПЖ промежуточного и высокого риска. Объединенная чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ составила 0,65 (95% ДИ 0,49–0,79) и 0,94 (95% ДИ 0,88–0,97) соответственно, а МРТ – 0,41 (95% ДИ 0,26–0,57) и 0,92 (95% ДИ 0,86–0,95) соответственно. Согласно площади под SROC-кривой (симметричной кривой), ПЭТ/КТ с 68GA-ПСМА представляется более точным методом для прогнозирования поражения ЛУ перед РПЭ. В другом проспективном исследовании описана более высокая чувствительность ПЭТ/КТ с ПСМА по сравнению с мпМРТ при стадировании ЛУ у 36 пациентов с РПЖ высокого риска [329]. ПЭТ/КТ с ПСМА превосходит по чувствительности мпМРТ, КТ органов брюшной полости с контрастным усилением или ПЭТ/КТ с холином, однако пространственное разрешение метода по-прежнему не позволяет достоверно выявлять небольшие метастазы размером до 5 мм.

5.3.3. Определение стадии M

5.3.3.1. Остеосцинтиграфия

Для диагностики метастазов РПЖ в кости чаще всего применятся остеосцинтиграфия с 99mTc. По данным метаанализа, комбинированная чувствительность и специфичность метода по пациенту составляют 79% (95% ДИ 73–83%) и 82% (95% ДИ 78–85%), по метастазам – 59% (95% ДИ 55–63%) и 75% (95% ДИ 71–79%) соответственно [330]. Диагностическая ценность остеосцинтиграфии в значительной степени зависит от уровня ПСА, клинической стадии и индекса злокачественности, и эти три показателя были единственными независимыми прогностическими факторами выявления метастазов на остеосцинтиграфии в исследовании, включавшем 853 пациентов [331]. Средняя частота положительного результата остеосцинтиграфии в 23 различных исследованиях при уровне ПСА < 10 нг/мл составила 2,3%, 10,1–19,9 нг/мл – 5,3%, а 20,0–49,9 нг/мл – 16,2%. Метастазы выявлены у 6,4% больных локализованным РПЖ и 49,5% с местнораспространенным РПЖ. При РПЖ группы ISUP 2 и ≥ 3 показатели составили 5,6 и 29,9% соответственно [306]. По данным двух исследований, преобладание паттерна 4 является прогностическим фактором положительного результата остеосцинтиграфии [332, 333].

Пациентам с симптомами поражения костей необходимо проводить остеосцинтиграфию вне зависимости от уровня ПСА, индекса Глисона или клинической стадии [306].

5.3.3.2. ПЭТ и ПЭТ/КТ с фторидом, ПЭТ/КТ с холином и МРТ

ПЭТ или ПЭТ/КТ с 18F-фторидом имеет сопоставимую специфичность и более высокую чувствительность по сравнению с остеосцинтиграфией [334, 335]. Однако в отличие от ПЭТ/КТ с холином она не позволяет выявлять метастазы в ЛУ, и экономически метод менее целесообразен, чем остеосцинтиграфия [333]. В недавней публикации показано, что ПЭТ с 18F-NaF не дает дополнительной информации при отрицательном результате остеосцинтиграфии у пациентов с впервые выявленным РПЖ [336]. Остается неясным, превосходит ли ПЭТ/КТ с 11C-холином по чувствительности остеосцинтиграфию, но ее специфичность выше, и она выявляет меньше диагностически неопределенных очагов [315, 337, 338].

Диффузионно-взвешенная МРТ всего тела и МРТ в аксиальной плоскости превосходят по чувствительности остеосцинтиграфию и прицельную стандартную рентгенографию в выявлении метастазов в кости при РПЖ высокого риска [339, 340]. МпМРТ всего тела обладает более высокой чувствительностью по сравнению с комбинацией остеосцинтиграфии, таргетной рентгенографии и КТ органов брюшной полости и малого таза [341]. В метаанализе показано, что мпМРТ превосходит по чувствительности ПЭТ/КТ с холином и остеосцинтиграфию в выявлении метастазов в кости при рутинном выполнении, хотя ПЭТ/КТ обладала самой высокой специфичностью [330].

Следует отметить, что ПЭТ/КТ с холином и диффузионно-взвешенная МРТ позволяют диагностировать висцеральные метастазы, а на остеосцинтиграфии и ПЭТ/КТ с 18F-NaF можно выявить только метастазы в кости.

5.3.3.3. ПЭТ/КТ с простатспецифическим мембранным антигеном

В литературе накапливаются данные по информативности ПЭТ/КТ с 68GA-ПСМА при первичной диагностике. В систематическом обзоре, включавшем 12 исследований (n = 322), описаны сильные различия по чувствительности (33–99%, медиана по метастазам 33–92%, по пациентам – 66–91%) и хорошая специфичность (по метастазам – 33–92%, по пациентам – 67–99%). В большинстве исследований показатели выявления метастазов были выше по сравнению со стандартными методами диагностики (остеосцинтиграфия и КТ) [342]. В таблице 5.3.1 представлены результаты пяти исследований, в которых приводится корреляция с патоморфологическими данными.

Таблица 5.3.1. Результаты ПЭТ/КТ с PSMA для первичного стадирования [342]

Исследование	Чувствительность (на уровне метастазов)	Чувствительность (на уровне метастазов)	Положительная прогностическая ценность (на уровне метастазов)	Отрицательная прогностическая ценность (на уровне метастазов)
Budaus	33%	100%	100%	69%
Herlemann	84%	82%	84%	82%
Van Leeuwen	58%	100%	94%	98%
Maurer	74%	99%	95%	94%
Rahbar	92%	92%	96%	85%

В проспективном многоцентровом исследовании оценивали изменения планируемого лечения до и после ПЭТ/КТ с ПСМА у 108 пациентов с РПЖ промежуточного и высокого риска, направленных для первичного стадирования. Дополнительное поражение ЛУ и костные/висцеральные метастазы выявлены соответственно в 25 и 6% случаев по сравнению со стандартным стадированием. У 21% пациентов эти результаты привели к изменению тактики [343]. В ретроспективном анализе оценивали риск выявления метастазов на ПЭТ/КТ с 68GA-ПСМА при первичном стадировании у 1253 пациентов (РПЖ высокого риска у 49,7%) [344]. Метастазы были выявлены у 12,1% мужчин, включая 8,2% с уровнем ПСА < 10 нг/мл и 43% больных с уровнем ПСА > 10 нг/мл. У 107 пациентов было подозрение на поражение ЛУ, из которых в 47,7% случаев ЛУ не входили в границы расширенной ТЛД. У 4,7% диагностированы метастазы в кости. У мужчин с РПЖ промежуточного риска частота выявления метастазов составила 5,2% по сравнению с 19,9% у больных РПЖ высокого риска.

5.3.4. Резюме по данным литературы и практические рекомендации по первичному определению стадии N/M

Область неинвазивного определения стадии N и M развивается очень быстро. ПЭТ/КТ с холином, ПЭТ/КТ с ПСМА и МРТ превосходят по чувствительности в выявлении метастазов в ЛУ и кости классические методы, остеосцинтиграфию и КТ органов брюшной полости и малого таза. Несмотря на желание сделать вывод о необходимости заменить остеосцинтиграфию и КТ более чувствительными методами при первичном стадировании всех пациентов, не определена клиническая польза выявления метастазов в более ранние временные сроки [325].

Прогноз и оптимальная тактика лечения больных с выявленными с помощью новых методов метастазами неизвестны. Непонятно, противопоказано ли местное лечение пациентам с выявленными только на ПЭТ/КТ или МРТ метастазами и следует ли им назначить системную терапию или им необходимо провести агрессивное местное лечение и терапию, направленную на метастазы [345].

Необходимо провести хорошо спланированные контролируемые исследования, в которых бы оценивались тактика и результаты лечения пациентов с (и без) метастазами, выявленными на ПЭТ/КТ с холином, ПЭТ/КТ с ПСМА и МРТ, прежде чем можно будет дать рекомендации, следует ли определять тактику лечения на основании их результатов [346].

5.3.5. Рекомендации по стадированию рака предстательной железы

Любая группа риска	**УД**	**СР**
Не рекомендуется использовать КТ и ТРУЗИ для определения стадии T	2a	Сильная
Для стадирования необходимо проводить мпМРТ перед биопсией	2a	Слабая
РПЖ низкого риска	**УД**	**СР**
Не рекомендуется использовать для стадирования дополнительные методы визуализации	2a	Сильная
РПЖ промежуточного риска	**УД**	**СР**
При РПЖ группы ISUP ≥ 3 следует выполнить онкологический поиск с целью стадирования, включая как минимум поперечно-срезовые изображения органов брюшной полости и малого таза и остеосцинтиграфию	2a	Слабая
Локализованный РПЖ высокого риска/местнораспространенный РПЖ высокого риска	**УД**	**СР**
Необходимо выполнить онкологический поиск, включая как минимум поперечно-срезовые изображения органов брюшной полости и малого таза и остеосцинтиграфию	2a	Сильная

5.4. Оценка состояния здоровья и ожидаемой продолжительности жизни

5.4.1. Введение

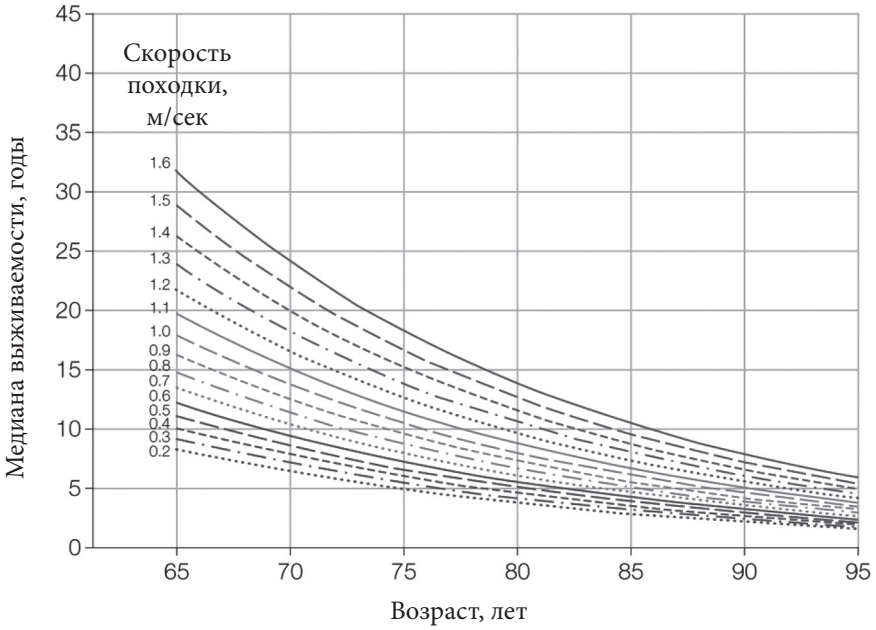
Оценка состояния здоровья и ожидаемой продолжительности имеет важное значение при определении тактики скрининга, диагностики и лечения РПЖ, который часто встречается у мужчин пожилого возраста. Медиана возраста при диагностике составляет 68 лет. К 2030 г. в Европе и США ожидается увеличение ежегодной выявляемости РПЖ у больных старше 65 лет на 70% [347, 348].

Активное лечение приносит наибольшую пользу пациентам с РПЖ промежуточного и высокого риска и высокой ожидаемой продолжительностью жизни. Ожидаемая продолжительность жизни обязательно должна превышать 10 лет, чтобы местное лечение было эффективным при локализованном РПЖ. При пожилом возрасте и плохом исходном состоянии здоровья преимущество в канцероспецифической смертности и общей выживаемости после хирургического вмешательства по сравнению с активным наблюдением выражено в меньшей степени [349]. Хотя в рандомизированном исследовании преимущество РПЭ перед выжидательной тактикой (ВТ) в показателях смертности от РПЖ было максимальным у мужчин младше 65 лет (ОР 0,45), проведение РПЭ у мужчин пожилого возраста позволяет снизить риск метастазов и необходимость проведения ГТ (ОР 0,68 и 0,60 соответственно) [350]. Эффективность ДЛТ не зависит от возраста при подведении дозы > 72 Гр и использовании лучевой терапии, модулированной по интенсивности (ЛТМИ), или лучевой терапии под контролем визуализации [351].

Несмотря на высокую встречаемость и смертность от РПЖ у пожилых мужчин, они не получают достаточного лечения [352, 353]. По данным литературы, 71% летальных исходов, связанных с РПЖ, приходятся на мужчин в возрасте 75 лет и старше [354], несмотря на более высокую смертность от сопутствующих заболеваний. Это, возможно, связано с более высокой встречаемостью распространенного/метастатического рака в этой возрастной группе [355–357]. В США радикальное лечение проводится только 41% пациентов с РПЖ промежуточного и высокого риска в возрасте > 75 лет по сравнению с 88% больных в возрасте от 65 до 74 лет [358].

5.4.2. Ожидаемая продолжительность жизни

Таблицы для расчета ожидаемой продолжительности жизни у мужчин в Европе доступны по адресу: http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show. do?dataset=demo_mlexpec&lang=en. Выживаемость может значительно варьировать, и ее необходимо рассчитывать в каждом отдельном случае. Скорость походки является хорошим прогностическим фактором (с положения стоя, в обычном темпе, как правило, на расстоянии в 6 метров). У мужчин в возрасте 75 лет 10-летняя выживаемость варьирует от 19% при скорости 0,4 м/сек до 87% при скорости ≥ 1,4 м/сек [359].



** Рисунок воспроизведен с разрешения издателя, Studenski S. et al. JAMA. 2011;305(1):50.*

Рис. 5.4.1. Прогнозируемая медиана ожидаемой продолжительности жизни в зависимости от возраста и скорости походки у мужчин* [359]

5.4.3. Оценка состояния здоровья

Согласно рекомендациям международной рабочей группы SIOG по РПЖ, лечение мужчин пожилого возраста должно быть основано на систематической оценке состояния здоровья с помощью скрининговой шкалы G8 (Geriatric 8) (таблица 5.4.1) [360]. Здоровым пациентам с показателем шкалы G8 > 14 баллов или «уязвимым» пациентам с обратимыми нарушениями после компенсации гериатрических проблем можно проводить аналогичное лечение, как и молодым мужчинам. «Слабым» пациентам с необратимыми нарушениями показано адаптированное лечение, а «очень слабым» больным с тяжелой сопутствующей патологией проводится только паллиативное лечение (рис. 1) [360]. Поскольку шкала G8 связана с трехлетней смертностью, пациентам с показателем ≤ 14 баллов для определения обратимости нарушений показано полное гериатрическое обследование, оценка сопутствующих заболеваний, нарушений питания, когнитивных функций и физического состояния [361].

5.4.3.1. Сопутствующие заболевания

Сопутствующие заболевания – это важный прогностический фактор неонкологической смертности у мужчин с локализованным РПЖ, которым проводится РПЭ, и он прогностически важнее биологического возраста [362, 363]. Через 10 лет большинство мужчин с высоким показателем коморбидности, которым не проводится лечение РПЖ, умирают от сопутствующих заболеваний, вне зависимости от возраста или агрессивности опухоли [362]. В настоящее время используется кумулятивная гериатрическая шкала коморбидности (Cumulative Illness Score Rating-Geriatrics (CISR-G; таблица 5.4.2)) [364, 365] и индекс сопутствующих заболеваний Чарльсона [366].

5.4.3.2. Нарушение питания

Статус питания устанавливают в зависимости от изменений веса за последние три месяца (хорошее питание: < 5% потери веса; риск нарушения питания: потеря веса 5–10%; тяжелые нарушения питания: потеря веса > 10%) [367].

5.4.3.3. Когнитивное нарушение

Шкала mini-COG (mini-cog.com) позволяет определить возможность пациента принять информированное решение, и в настоящее время увеличивается ее значение в оценке состояния здоровья [368–370].

5.4.3.4. Физическое состояние

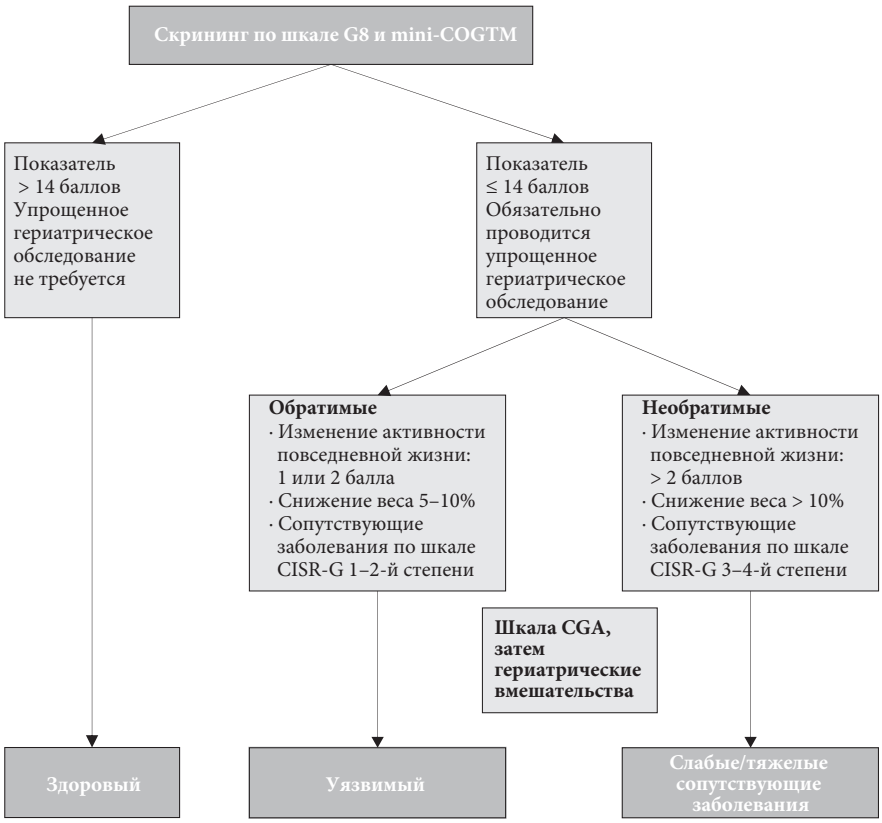
Для оценки общего физического состояния используют шкалу Карновского и шкалу ECOG [371]. Зависимость при повседневной активности определяют по шкале активности в повседневной жизни (Activities of Daily Living, ADL; основная активность) и шкале инструментальной активности в повседневной жизни (Instrumental Activities of Daily Living, IADL; активность, требующая высоких когнитивных функций и мышления) [372–374].

5.4.4. Заключение

Тактика лечения при скрининге, диагностике и лечении РПЖ должна зависеть от ожидаемой продолжительности жизни, состояния здоровья и сопутствующих заболеваний. Чаще всего в качестве порога для достижения эффективности местного лечения используется ожидаемая продолжительность жизни 10 лет. Следует отметить, что мужчины пожилого возраста не получают адекватного лечения. После устранения нарушений «уязвимым» пациентам можно проводить такое же лечение, как и здоровым мужчинам.

Таблица 5.4.1. Скрининговый метод оценки состояния пожилых пациентов Geriatric 8 (G8) (изменено из [375])

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



Для шкалы mini-COGTM пороговый показатель ≤ 3/5 свидетельствует о необходимости направить пациента на полное обследование для исключения.

Рис. 5.4.1. Тактика определения состояния здоровья (у пациентов старше 70 лет)* [360]

** Воспроизведено с разрешения Elsevier из Droz J.-P. et al. Eur. Urol. 2017 (перед публикацией) [360].*

Таблица 5.4.2. Кумулятивная гериатрическая шкала коморбидности (CISR-G]

1	**Сердце**
2	Артериальная гипертензия (показатель зависит от тяжести; поражение органов-мишеней оценивается отдельно)
3	Сосудистая система (кровь, кровеносные сосуды и клетки, костный мозг, селезенка, лимфатические сосуды)
4	Дыхательная система (легкие, бронхи, трахея ниже уровня гортани)
5	ЛОР-органы (глаза, уши, нос, горло и гортань)
6	Верхние отделы ЖКТ (пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка, желчевыводящие протоки и протоки поджелудочной железы; не включает сахарный диабет)
7	Нижние отделы ЖКТ (кишечник, грыжи)
8	Печень
9	Почки
10	Другие органы мочеполовой системы (мочеточники, мочевой пузырь, мочеиспускательный канал, предстательная железа, половые органы)
11	Скелетно-мышечная система/кожа (мышцы, кости, кожа)
12	Нервная система (головной мозг, спинной мозг, нервы; не включает деменцию)
13	Эндокринная/метаболизм (включая сахарный диабет, диффузные инфекции, инфекции, токсичность)
14	Психиатрические заболевания (включая деменцию, депрессию, тревожность, агитацию, психоз)
По всем системам органов выставляется показатель от 0 до 4 баллов: • 0 – нет нарушений • 1 – нарушения легкой степени (или тяжелое заболевание в прошлом) • 2 – нарушения умеренной степени (умеренная дисфункция или травматичность, требует терапии первой линии) • 3 – нарушения тяжелой степени (причина инвалидности/неконтролируемые хронические заболевания) • 4 – нарушения крайне тяжелой степени (требуется экстренное лечение/терминальная недостаточность/тяжелое нарушение функции)	
	Общий показатель 0–52

5.4.5. Рекомендации по оценке состояния здоровья и ожидаемой продолжительности жизни у пожилых мужчин

Рекомендации по оценке	СР
При лечении РПЖ необходимо учитывать ожидаемую продолжительность жизни, состояние здоровья и сопутствующие заболевания	Сильная
Пожилым пациентам (> 70 лет) с РПЖ необходимо проводить систематический скрининг состояния здоровья	Сильная
Скрининг состояния здоровья проводится с использованием шкалы G8	Сильная
Пациентам с показателем шкалы G8 ≤ 14 баллов и ниже необходимо проводить полное гериатрическое обследование	Сильная
Лечение «уязвимых» пациентов с обратимыми нарушениями (после компенсации гериатрических проблем) не отличается от лечения здоровых пациентов, если ожидаемая продолжительность жизни составляет > 10 лет	Слабая
Пациентам с необратимыми нарушениями функций отдельных органов и систем показано адаптированное лечение	Слабая
Очень слабым пациентам показано паллиативное лечение	Слабая

6. Лечение

В этой главе вначале обсуждаются доступные варианты лечения, далее идет описание тактики лечения РПЖ различных стадий.

6.1. Варианты лечения

6.1.1. Отсроченное лечение (выжидательная тактика/активное наблюдение)

При локализованном РПЖ ожидаемая продолжительность жизни не менее 10 лет считается обязательной для того, чтобы местное лечение приносило пользу. В рамках исследований по ВТ проводилось наблюдение пациентов длительностью до 25 лет, при этом основные цели включали общую и канцероспецифическую выживаемость. В нескольких исследованиях получены сопоставимые показатели 10-летней общей выживаемости, варьирующие от 82–87% [376–381] до 80–95% при стадии опухоли T1-T2 и группе ISUP ≤ 2 [382]. В трех исследованиях с периодом наблюдения свыше 15 лет общая выживаемость составила 80, 79 и 58% соответственно [378, 380, 381]. В двух из них 20-летняя канцероспецифическая выживаемость составила 57 и 32% соответственно [378, 380]. Многие РПЖ группы ISUP 1 в старых исследованиях в настоящее время относились бы к группе 2–3 на основании классификации 2005 г., вследствие чего вышеприведенные результаты необходимо рассматривать как минимальные. При хорошо, умеренно и плохо дифференцированных опухолях 10-летняя канцероспецифическая выживаемость составляет 91, 90 и 74% соответственно, что коррелирует с результатами объединенного анализа [382]. Наблюдение является наиболее целесообразным у мужчин в возрасте 65–75 лет с РПЖ низкого риска [383].

Сопутствующие заболевания оказывают более сильное влияние на ожидаемую продолжительность жизни больных РПЖ, чем возраст. Большое количество сопутствующих заболеваний значительно повышает риск смерти по неонкологическим причинам, а при низкой ожидаемой продолжительности жизни ВТ с симптоматическим лечением позволяет поддерживать качество жизни [390]. Согласно результатам анализа 10-летних показателей 19 639 пациентов в возрасте > 65 лет, которым не проводилось радикального лечения, большинство пациентов с показателем индекса сопутствующих заболеваний Чарльсона ≥ 2 баллов умерли в течение 10 лет от других причин, вне зависимости от исходного возраста. У мужчин с показателем индекса Чарльсона ≥ 2 баллов агрессивность опухоли оказывала небольшое влияние на общую выживаемость, свидетельствуя о том, что этим больным, вероятно, не нужно было выполнять биопсию и диагностировать РПЖ. Мужчины с одним сопутствующим заболеванием или без них имеют низкий риск смерти в течение 10 лет, особенно при хорошо или умеренно дифференцированном РПЖ [362]. Это отражает важность исходной оценки сопутствующих заболеваний и вероятности выживания перед принятием решения о проведении биопсии.

При локализованном РПЖ, выявленном при скрининге, в большей степени имеется искажение статистической вероятности выживания. Смертность от РПЖ группы ISUP 1–2, выявленно-

го при скрининге, в течение 15 лет наблюдения может не превышать 7% [384]. Примерно 45% мужчин с РПЖ, диагностированным при скрининге ПСА, подходят для активного наблюдения. Чтобы уменьшить вероятность избыточного лечения в этой группе пациентов, предложено два консервативных подхода: активное наблюдение и ВТ (см. таблицу 6.1.1).

6.1.1.1. Определение

Активное наблюдение имеет цель избежать ненужного лечения пациентов с клинически локализованным РПЖ, которым не требуется раннее вмешательство, но в то же время вовремя провести радикальное лечение в том случае, если оно становится необходимым [385]. Пациент остается под пристальным наблюдением в рамках структурированной программы, и лечение проводится при достижении заранее установленных критериев прогрессирования, указывающих на наличие потенциально угрожающего жизни заболевания с учетом ожидаемой продолжительности жизни.

ВТ подразумевает консервативное лечение РПЖ при наличии противопоказаний к радикальному лечению, и таких пациентов наблюдают до развития местного или системного прогрессирования и появления клинических симптомов, после чего назначается паллиативное лечение для поддержания качества жизни.

Таблица 6.1.1. Критерии активного наблюдения и выжидательной тактики [384]

	Активное наблюдение	**Выжидательная тактика**
Цель лечения	Излечение	Паллиация
Наблюдение	Заранее установленная схема	Зависит от пациента
Оценка/используемые маркеры	ПРИ, уровень ПСА, повторная биопсия, мпМРТ	Заранее не определены
Ожидаемая продолжительность жизни	> 10 лет	< 10 лет
Цель	Минимизировать осложнения, связанные с лечением, без ухудшения выживаемости	Минимизировать осложнения, связанные с лечением
Комментарии	Только для пациентов с РПЖ низкого риска	Можно использовать у пациентов с РПЖ любой стадии

6.1.1.2. Активное наблюдение

К настоящему времени отсутствуют результаты рандомизированных исследований, в которых бы сравнивали активное наблюдение и стандартное лечение. Ниже обсуждается исследование ProtecT, которое фактически относится не к активному наблюдению, а скорее к активному мониторингу, поскольку представляет собой «облегченную» стратегию с менее строгими критериями наблюдения, визуализации и повторного выполнения биопсии [386].

В систематическом обзоре суммированы результаты исследований, в которых изучали активное наблюдение локализованного РПЖ [387]. Недавно опубликованы крупные проспективные исследования пациентов с РПЖ низкого риска, которым проводилось активное наблюдение [388]. В таблице 6.1.2 приводятся отдельные публикации по активному наблюдению. Не вызывает сомнения тот факт, что при активном наблюдении получены очень высокие отдаленные показатели общей и канцероспецифической выживаемости. При этом более чем одной трети пациентов во время наблюдения изменяется классификация РПЖ, и большинству из них требуется радикальное лечение из-за повышения стадии, степени злокачественности, прогрессирования или личных предпочтений. В исследованиях имеются значительные вариации по отбору пациентов, схеме наблюдения (включая частоту проведения и методы визуализации, например мпМРТ, тип и частоту повторных биопсий ПЖ – прицельная МРТ/УЗИ fusion-биопсия или промежностная шаблонная биопсия, использование динамики роста и плотности ПСА и интервалы для обследования), показаниям к активному лечению (критерии изменения классификации) и оцениваемым критериям [385]. Результаты исследований обсуждаются в разделе 6.2.1.

Таблица 6.1.2. Активное наблюдение пациентов с РПЖ, выявленным при скрининге

Исследование	N	Медиана наблюдения, мес.	pT3 в препарате после РПЭ*	Общая выживаемость, %	Канцероспецифическая выживаемость, %
Van As и соавт., 2008 [356]	326	22	8/18 (44%)	98	100
Carter и соавт., 2007 [350]	407	41	10/49 (20%)	98	100
Adamy и соавт., 2011 [357]	533–1000	48	4/24 (17%)	90	99
Soloway и соавт., 2010 [358]	99	45	0/2	100	100
Roemeling и соавт., 2007 [359]	278	41		89	100
Khatami и соавт., 2007 [360]	270	63		Не описано	100
Klotz и соавт., 2015 [361]	993	77	Не описано	85	98,1
Tosoian и соавт., 2015	1298	60	–	93	99,9
Всего	**4204–4671**	**46,5**	**–**	**93**	**100**

** Пациентам проводилось активное лечение после включения в протокол активного наблюдения.*

6.1.1.3. Выжидательная тактика

6.1.1.3.1. Сравнение выжидательной тактики и активного лечения

В рандомизированном исследовании SPCG-4 сравнивали ВТ и РПЭ (таблица 6.1.3) [350] до введения скрининга ПСА. Согласно результатам, РПЭ превосходит ВТ по канцероспецифической, общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования (ВБП) при медиане наблюдения 13,4 года (от 3 недель до 23,2 года). В рандомизированном исследовании PIVOT (n = 731; в 50% случаев РПЖ стадии < T2) проведено аналогичное сравнение [396] и не выявлено различий между группами РПЭ и ВТ при медиане наблюдения 12,7 года (межквартильный размах 7,3–15,5 года). Только у пациентов с исходным уровнем ПСА > 10 нг/мл или РПЖ высокого риска в группе РПЭ наблюдалось преимущество в общей выживаемости с относительным снижением риска смерти на 33 и 31% соответственно. После РПЭ была ниже частота развития метастазов в кости (4,7 и 10,6%). Кроме того, в течение первых лет не выявлено изменений качества жизни, связанного со здоровьем, и психологического самочувствия [397]. Одним из критикуемых фактов исследования PIVOT является относительно высокий показатель общей смертности в группе ВТ (почти 50% при медиане наблюдения 10 лет) по сравнению с современными исследованиями.

Таблица 6.1.3. Результаты исследования группы SPCG-4 после 15 лет наблюдения [350]

Параметр	Группа РПЭ (n = 348), %	Группа ВТ (n = 348), % (n)	ОР (95% ДИ)	p
Канцероспецифическая смертность	14,6	20,7	0,62	0,010
Общая смертность	46,1	57,2	0,75 (0,61–0,92)	0,007
Появление отдаленных метастазов	21,7	33,4	0,59 (0,45–0,79)	< 0,001
Местное прогрессирование	21,5	49,3	0,34 (0,26–0,45)	Не описан

6.1.1.4. Исследование ProtecT

В исследовании ProtecT 1643 пациентов рандомизировали в группу лечения (РПЭ и ДЛТ) и активного наблюдения [386]. В группе наблюдения при повышении уровня ПСА более чем на 50% в течение 12 месяцев проводилась повторная биопсия, но ни в одном из случаев не выполнялась контрольная систематическая биопсия. У 56% пациентов был РПЖ низкого риска: в 90% случаев уровень ПСА был < 10 нг/мл, у 77% – группа ISUP 1 (у 20% – 2–3-я группа ISUP), у 76% – стадия T1c. У большинства других пациентов был РПЖ промежуточного риска. Через 10 лет в группе активного лечения и наблюдения были сопоставимые канцероспецифическая и общая выживаемость (99 и 98,8% соответственно), но отличались показатели отдаленных метастазов (6% в группе наблюдения и 2,6% в группе лечения).

Основным выводом исследования стало то, что активный мониторинг не уступает в течение 10 лет активному лечению, но при этом чаще развивается прогрессирование и в 2 раза выше риск развития метастазов. В группе активного мониторинга метастазы развиваются достаточно редко (6%), но чаще, чем при активном наблюдении с отбором больных. Важно отметить, что активный мониторинг отличается от современных протоколов активного наблюдения, поскольку пациентам определяли только уровень ПСА. мпМРТ не выполнялась ни исходно, ни при последующем наблюдении. Кроме того, протокол не подразумевал периодическое выполнение контрольной биопсии ПЖ. Также следует отметить, что примерно у 40% рандомизированных пациентов был РПЖ промежуточного риска.

Несмотря на эти особенности, в исследовании ProtecT получены убедительные данные в пользу отсроченного лечения (при активном наблюдении или некоторых видах активного мониторинга) в качестве приемлемой альтернативы радикальному лечению РПЖ ранней стадии и низкой степени злокачественности. Это подтверждает безопасность схемы активного наблюдения при РПЖ низкого риска. К настоящему времени не получено результатов наблюдения в течение более 10 лет, и активное наблюдение, возможно, безопаснее, в том числе у более молодых пациентов, в зависимости от критериев отбора, наблюдения, методов визуализации, повторной биопсии и критериев изменения классификации. Перед выбором активного лечения при РПЖ низкого риска необходимо оценивать ожидаемую продолжительность жизни, и, если она составляет не более 10 лет, активный мониторинг и ВТ представляются очень хорошими вариантами.

6.1.2. Радикальная простатэктомия

6.1.2.1. Введение

Вне зависимости от доступа целью РПЭ является удаление опухоли с сохранением удержания мочи и, если это возможно, эректильной функции [398]. Операция включает удаление всей предстательной железы с интактной капсулой и семенными пузырьками и последующим созданием пузырно-уретрального анастомоза. Техника операции в значительной степени изменилась с момента первого описания в 1904 г. Открытый промежностный и позадилонный доступ сменился лапароскопическим и робот-ассистированным; при создании анастомоза вместо сопоставляющих швов по Vest используют непрерывный герметичный шов под контролем зрения; картирование анатомии дорзального венозного комплекса (ДВК) и кавернозных нервов позволило улучшить визуализацию и способствует сохранению эректильной функции [399]. В таблице 6.1.4 представлены результаты многоцентровых рандомизированных исследований по РПЭ.

Таблица 6.1.4. Онкологические результаты радикальной простатэктомии при злокачественной опухоли, ограниченной пределами органа

Авторы	Исследование	Популяция	Год проведения РПЭ	Медиана наблюдения, мес.	Категория риска	Канцероспецифическая выживаемость, %
Bill-Axelson и соавт., 2018 [373]	SPCG-4	До введения скрининга	1989–1999	283	Низкий риск Промежуточный риск	89,8 84,9 (через 8 лет)
Wilt и соавт., 2017 [370]	PIVOT	Первые годы после введения скрининга	1994–2002	152	Низкий риск Промежуточный риск	95,8 91,5 (через 19,5 лет)
Hamdy и соавт., 2016 [353]	ProtecT	Выявление случаев заболевания	1999–2009	120	Преимущественно низкий и промежуточный риск	99 (через 10 лет)

6.1.2.2. Предоперационная подготовка

6.1.2.2.1. Предоперационное обучение пациента

Как и при любой операции, перед РПЭ необходимо подробно информировать и обучать пациентов. Периоперационное обучение позволяет улучшить удовлетворенность после РПЭ при оценке в отдаленные сроки [401]. Использование стандартных вербальных и письменных обучающих материалов, а также интерактивных мультимедийных инструментов [402, 403] и предоперационных 3D-моделей ПЖ конкретного пациента [404] улучшает понимание и удовлетворенность пациентов. Данные методы способствуют оптимизации пациент-ориентированного подхода.

Упражнения для мышц тазового дна перед РПЭ

Хотя у многих пациентов после РПЭ восстановится удержание мочи [405], в раннем послеоперационном периоде часто наблюдается временное недержание мочи, отрицательно влияющее на качество жизни. С целью профилактики раннего недержания мочи используют предоперационные упражнения для мышц тазового дна, в том числе с биологической петлей обратной связи. В систематическом обзоре и метаанализе, посвященном влиянию упражнений на послеоперационное недержание мочи, выявлено улучшение показателей через 3 месяца с ОШ 0,64 (p = 0,005), хотя через 1 или 6 месяцев показатели не отличались [406]. Упражнения для мышц тазового дна перед РПЭ обладают некоторой эффективностью, однако анализ затруднен из-за различий в режимах и отсутствия консенсуса по критериям недержания мочи.

Антибактериальная профилактика

Необходимо проводить антибактериальную профилактику, однако в литературе не представлено убедительных данных по отдельным препаратам (см. рекомендации ЕАУ по урологическим инфекциям). Кроме того, в связи с различиями в чувствительности уропатогенов и доступности антибиотиков в разных странах профилактика проводится в соответствии с местными рекомендациями.

6.1.2.3. Хирургические подходы

РПЭ можно выполнить открытым, лапароскопическим или робот-ассистированным доступом. Впервые технику открытой РПЭ промежностным доступом описал Young в 1904 г. [399], ее недостатком было отсутствие доступа к тазовым ЛУ. Если во время промежностной РПЭ необходимо выполнить ТЛД, она проводится через отдельный позадилонный или лапароскопический доступ. В 1982 г. Walsh популяризировал позадилонную РПЭ, описав анатомию ДВК, что позволило осуществлять ранний контроль комплекса и кавернозных нервов, после чего стало возможным двустороннее нервосбережение [407]. Это привело к снижению популярности промежностной РПЭ, и в 1997 г. была выполнена первая лапароскопическая РПЭ с соблюдением принципов позадилонного доступа, но через брюшную полость [408]. Первые 9 операций в среднем занимали 9,4 часа, что свидетельствует о значительных технических и эргономических ограничениях метода. Позднее, в 2002 г., Binder выполнил робот-ассистированную РПЭ с использованием системы da Vinci Surgical System® [409]. Данная технология сочетает преимущества малоинвазивного доступа лапароскопической РПЭ и улучшенной эргономики для хирурга, облегчая выполнение пузырно-уретрального анастомоза. В настоящее время робот-ассистированная РПЭ стала предпочтительным малоинвазивным подходом в клиниках, где доступна роботическая система.

По данным рандомизированного исследования III фазы, после робот-ассистированной РПЖ ниже показатели регоспитализации и кровопотери, но отсутствует преимущество в ранних функциональных или онкологических результатах (через 12 недель) [410]. В обновленном анализе при наблюдении 24 месяца не выявлено статистически значимых различий в функциональных результатах между разными доступами [411]. При накоплении опыта снижается частота осложнений и повышается радикальность вмешательства [380–383]. Более низкая частота положительного хирургического края у хирургов, выполняющих большое количество операций, свидетельствует о том, что опыт и внимательное отношение к хирургической технике позволяют улучшить онкологические показатели [412–414]. В литературе отсутствуют исследования с длительным наблюдением, в которых бы сравнивали различные хирургические методики [379, 396, 397, 415]. В первом систематическом обзоре и метаанализе нерандомизированных исследований показано, что после робот-ассистированной РПЖ ниже частота периоперационных осложнений и положительного хирургического края, чем после лапароскопической РПЭ, хотя в исследованиях были значительные методологические недостатки [416]. По результатам анализа, через 12 месяцев отсутствуют различия в частоте недержания мочи. Кроме того, полученных данных недостаточно, чтобы сделать вывод о различиях в онкологических показателях, исходах, описываемых пациентами, или

ЭД. В другой систематический обзор и метаанализ [417] включены два небольших рандомизированных исследования, в которых сравнивали робот-ассистированную и лапароскопическую РПЭ. Результаты свидетельствуют о более высоких показателях восстановления эректильной функции (ОР 1,51; 95% ДИ 1,19–1,92) и удержания мочи на ранних сроках (ОР 1,14; 95% ДИ 1,04–1,24) в группе робот-ассистированной РПЭ. При этом в Кокрейновском обзоре, в котором сравнивали робот-ассистированную, лапароскопическую и открытую РПЭ, не выявлено различий по онкологическим показателям, удержанию мочи и сексуальной функции, хотя открытая РПЭ уступает по длительности госпитализации и частоте переливания крови [418]. По этой причине ни один из доступов нельзя считать более предпочтительным.

Результаты РПЭ зависят как от опыта хирурга [419], так и от количества операций в отделении [420]. Хотя в разных странах установлены различные критерии количества операций, на основании опубликованных данных нельзя установить нижнее пороговое значение.

6.1.2.3.1. Робот-ассистированная передняя диссекция и РПЭ с сохранением ретциева пространства

РПЭ обычно выполняется передним доступом с мобилизацией мочевого пузыря и осуществлением доступа в ретциево пространство. После публикации результатов двух рандомизированных исследований, свидетельствующих об улучшении раннего восстановления удержания мочи, стал набирать популярность задний доступ (с сохранением ретциева пространства).

Galfano и соавт. впервые описали РПЭ с сохранением ретциева пространства в 2010 г. [421]. Данный подход заключается в задней диссекции на уровне дугласова пространства, выделении семенных пузырьков и последующем каудальном переходе позади ПЖ. При этом сохраняются все структуры передней поддержки, что гипотетически должно способствовать раннему восстановлению удержания мочи. РПЭ с сохранением ретциева пространства имеет те же преимущества, что и открытая промежностная РПЭ, но позволяет сохранить мышцы промежности.

В обоих рандомизированных исследованиях сравнивали робот-ассистированную РПЭ с сохранением ретциева пространства и робот-ассистированную РПЭ со стандартной передней диссекцией у пациентов с РПЖ низкого и промежуточного риска. Критерием удержания мочи было использование 0–1 прокладок в день. В исследовании Dalela и соавт. (n = 120) частота удержания мочи через неделю после удаления уретрального катетера составила 71 и 48% соответственно (p = 0,01) [422]. Частота положительного края была выше в группе РПЭ с сохранением ретциева пространства (25 и 13%), но различие не было статистически значимым (p = 0,1). В исследовании Asimakopoulos и соавт. (n = 102) оценивали удержание мочи как полное отсутствие прокладок после удаления уретрального катетера [423]. Показатели удержания составили 51 и 21% соответственно (p = 0,001). Частота положительного хирургического края была выше в группе РПЭ с сохранением ретциева пространства (28 и 10%), но это может быть связано с более высокой частотой стадии pT3 (44 и 23%).

До тех пор пока эти результаты не будут воспроизведены в крупных многоцентровых исследованиях, нельзя рекомендовать выполнение РПЭ с сохранением ретциева пространства вместо стандартной передней диссекции. Кроме того, отсутствуют убедительные данные по РПЖ высокого риска и сохраняются опасения о более высоком риске положительного хирургического края при стадии pT3. Кроме того, в ряде случаев РПЭ с сохранением ретциева пространства сложнее выполнить технически, например при передней локализации опухоли, ТУР ПЖ в анамнезе, очень большом объеме ПЖ или выраженной средней доле [424].

6.1.2.3.2. Тазовая лимфодиссекция

В систематическом обзоре не показано преимущества выполнения какого-либо из вариантов ТЛД во время РПЭ ни по одному из онкологических показателей, включая выживаемость [425]. Общепризнано, что расширенная ТЛД дает прогностически важную информацию, которую нельзя получить другими доступными в настоящее время способами [425]. Индивидуальный риск поражения ЛУ можно рассчитать с помощью дооперационных номограмм. По данным недавно опубликованного систематического обзора и метаанализа, номограммы Briganti, Partin и Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) имеют сопоставимую прогностическую ценность в отношении поражения ЛУ [426]. Следует отметить, что лишь небольшое число номограмм разрабатывались на основе расширенной ТЛД. Расширенная ТЛД показана при риске поражения ЛУ более 5% (номограмма Briganti [427, 428] или формула Роуча [429], которая имеет практически аналогичную с номограммой прогностическую ценность) [430–432]. Расширенная ТЛД включает удаление ЛУ, располагающихся по ходу наружной подвздошной артерии и вены, в запирательной ямке краниально и каудально от запирательного нерва и медиально и латерально от внутренней подвздошной артерии. При таком объеме ТЛД позволяет правильно стадировать поражение ЛУ в 94% случаев [433].

6.1.2.3.3. Анализ сигнальных лимфоузлов

Основанием для биопсии сигнальных ЛУ является концепция того, что мигрирующие клетки опухоли вначале поражают сигнальный ЛУ. Следовательно, если в этом ЛУ нет метастазов, расширенная ТЛД не показана. Учитывая вариации в технике оценки сигнальных ЛУ (например, оптимальном маркере), многопрофильная группа экспертов постаралась достигнуть консенсуса для стандартизации определений, пороговых значений и стратегии биопсии сигнальных ЛУ [434].

Для визуализации ЛУ во время ТЛД можно использовать интрапростатические инъекции индоцианина зеленого. По данным рандомизированного исследования, проведенного Harke и соавт., несмотря на большее число положительных ЛУ в группе индоцианина зеленого, при длительности наблюдения 22,9 месяца не выявлено различий в частоте биохимического рецидива [435]. В систематическом обзоре показано, что чувствительность биопсии сигнальных ЛУ в выявлении микрометастазов при расширенной ТЛД составляет 95,2%, а отрицательная прогностическая ценность – 98,0% [436]. Поскольку отсутствуют убедительные данные по онкологической эффективности, биопсия сигнальных ЛУ по-прежнему остается экспериментальным методом стадирования.

6.1.2.3.4. Диссекция и гистологический анализ жировой подушки по передней поверхности предстательной железы

В ряде многоцентровых и крупных одноцентровых исследований показано наличие лимфатической ткани в жировой подушке кпереди от внутритазовой фасции – передней простатической жировой клетчатке (PAFP) [437–443]. Эта ткань определяется у 5,5–10,6% пациентов, и в ней выявляются метастазы у 1,3% больных РПЖ промежуточного и высокого риска.

При этом PAFP может быть единственной локализацией метастазов в ЛУ. По этой причине PAFP является редким, но типичным путем распространения опухолевых клеток. В отличие от ТЛД удаление PAFP не повышает травматичности операции. PAFP всегда удаляют во время РПЭ для осуществления доступа к внутритазовой фасции, и ее необходимо отправлять на гистологическое исследование вместе с удаленной железой.

6.1.2.3.5. Обработка дорзального венозного комплекса

С момента описания анатомических основ РПЭ Walsh и Donker в 1980-х гг. предложены различные методы контроля над кровотечением из ДВК для достижения оптимальной визуализации [407]. При открытой РПЭ перевязка ДВК перед пересечением позволяет уменьшить объем кровопотери и частоту переливания крови [444]. При этом сохраняются опасения о влиянии перевязки ДВК на частоту положительного хирургического края в области верхушки ПЖ и восстановление удержания мочи из-за близкого расположения ДВК к верхушке ПЖ и мышечным волокнам сфинктера уретры. При роботассистированной РПЭ предварительная перевязка ДВК не влияет на объем кровопотери благодаря высокому давлению пневмоперитонеума [445]. В другом исследовании средний объем кровопотери был ниже при перевязке ДВК (184 и 176 мл, $p = 0,033$), однако клиническое значение такого различия остается спорным [446]. Несмотря на сопоставимую частоту положительного хирургического края, в последнем исследовании в группе без перевязки ДВК была выше пропорция пациентов с полным восстановлением удержания мочи через 5 месяцев после РПЭ (61 и 40%, $p < 0,01$).

Перевязку ДВК можно выполнить с использованием стандартного шва или сосудистого степлера. По данным исследования, второй вариант позволяет уменьшить объем кровопотери (494 и 288 мл) и частоту положительного края в верхушке ПЖ (13 и 2%) [447].

Учитывая относительно небольшое различие в показателях, выбор техники обработки (перевязывать ДВК перед пересечением или нет, использовать швы или степлер) должен зависеть от опыта хирурга и доступного оборудования.

6.1.2.3.6. Нервосберегающая простатэктомия

Для сохранения эректильной функции во время РПЭ проводится сохранение СНП с ветвями парасимпатических нервов тазового сплетения [448, 449].

Хотя возраст и исходная эректильная функция остаются наиболее важными прогностическими факторами эректильной функции после РПЭ, нервосбережение позволяет улучшить показатели удержания мочи и по этой причине может иметь важное значение даже для пациентов с плохой эректильной функцией [450, 451]. Связь между удержанием мочи обусловлена в основном техникой диссекции во время нервосбережения, а не самим по себе сохранением СНМ [450].

Описана экстра-, интер- и интрафасциальная диссекция. Двусторонняя диссекция ближе к ПЖ способствует улучшению ранних функциональных результатов [452–455]. Кроме того, предложены различные техники, включая ретроградный доступ после передней (или антеградной) мо-

билизации и обработку СНП без коагуляции или натяжения [456–458]. При тщательном отборе пациентов с учетом локализации, размера и степени злокачественности опухоли нервосбережение не влияет на онкологические показатели [459–461].

6.1.2.3.7. Пациенты с поражением лимфоузлов, выявленным во время радикальной простатэктомии
Хотя не проводилось рандомизированных исследований, результаты проспективных когортных исследований, в которых сравнивали выживаемость пациентов с РПЖ стадии pN+ (диагностированной после РПЭ), свидетельствуют о преимуществе РПЭ по сравнению с отказом от продолжения операции при выявлении поражения ЛУ [462]. По этой причине исследование замороженных срезов не играет роли для оценки поражения ЛУ.

6.1.2.3.8. Удаление семенных пузырьков
Поскольку при более агрессивных формах РПЖ может прорастать семенные пузырьки, с целью соблюдения радикальности необходимо удалять семенные пузырьки вместе с ПЖ [463]. Однако в ряде случаев трудно выделить дистальную часть семенных пузырьков. Кроме того, за этой зоной проходят кавернозные нервы, поэтому широкая диссекция может приводить к эректильной дисфункции (ЭД) [464]. В рандомизированном исследовании, в котором оценивали необходимость сохранения семенных пузырьков, не выявлено различий в частоте положительного хирургического края, биохимического рецидива, показателях удержания мочи или эректильной функции. В другом исследовании, включавшем 71 последовательную РПЭ, ни у одного из пациентов не выявлено опухолевых клеток в дистальной части семенных пузырьков (1 см), включая 12 больных с инвазией в семенные пузырьки [465]. И хотя стандартом должно быть полное удаление семенных пузырьков, при низком риске прорастания можно сохранять дистальную часть.

6.1.2.3.9. Техника пузырно-уретрального анастомоза
После удаления ПЖ выполняется анастомоз между шейкой мочевого пузыря и мембранозным отделом уретры. Целью является создание точно сопоставленного, герметичного, ненатяжного анастомоза с сохранением внутреннего сфинктера и отсутствием сужения. Описан ряд методов, различающихся по подходу (прямой или непрямой), типу швов (нити с насечками или без насечек/монофиламентные нити) и технике шва (узловой шов, непрерывный шов нитью с одной или двумя иглами). Стандартным методом реконструкции при открытой РПЭ является прямой пузырно-уретральный анастомоз (первичный анастомоз «конец в конец» между слизистой шейкой мочевого пузыря и мембранозного отдела уретры с помощью 6 узловых швов по окружности) [466].

Развитие лапароскопической и робот-ассистированной РПЭ привело к появлению новой техники создания анастомоза. В систематическом обзоре и метаанализе, включавшем три исследования [467], сравнивали однонаправленный шов нитью с насечками и стандартной нитью при робот-ассистированной РПЭ. Результаты свидетельствуют об уменьшении времени анастомоза, операции и задней реконструкции в пользу однонаправленного шва нитью с насечками. При этом не выявлено различий по частоте несостоятельности анастомоза, длительности катетеризации и частоте недержания мочи. Из-за низкого качества данных авторы не смогли прийти к убедительным выводам. В другом систематическом обзоре и метаанализе [468] сравнивали непрерывный и узловой шов. Авторы проанализировали всего одно рандомизированное исследование (n = 60) [469]. Хотя результаты указывают на небольшое преимущество непрерывного шва над узловыми по времени катетеризации, анастомоза и частоте экстравазации, низкое качество данных не позволяет дать рекомендации. В рандомизированном исследовании [470] сравнивали непрерывный шов одной иглой рассасывающейся нитью и непрерывный шов двумя иглами с одним узлом (техника Van Velthoven) [471] при лапароскопической РПЭ. Согласно результатам, использование одной иглы позволяет немного уменьшить время создания анастомоза при сопоставимой частоте несостоятельности, стриктур и недержания мочи.

В целом, несмотря на большое количество описанных методов и техник создания пузырно-уретрального анастомоза, невозможно дать рекомендации из-за отсутствия убедительных данных. В клинической практике необходимо выбирать технику анастомоза в зависимости от опыта хирурга и индивидуальных предпочтений [466–477].

6.1.2.3.10. Обработка шейки мочевого пузыря
Инвертирование слизистой шейки мочевого пузыря
Ряд хирургов при открытой РПЭ в качестве отдельного этапа накладывают инвертирующие швы на шейку мочевого пузыря с целью сопоставления слизистой уретры и мочевого пузыря для профилактики стриктуры. Поскольку после этого слизистая мочевого пузыря закрывает мышечный

слой, возможно более позднее восстановление мышечных структур. Альтернативой является простое прошивание слизистой мочевого пузыря при создании анастомоза. В нерандомизированном исследовании (n = 211) не выявлено различий в частоте стриктур в зависимости от использования инвертирующих швов [478]. Самым сильным прогностическим фактором стриктур анастомоза является курение сигарет на момент РПЭ [479].

Сохранение шейки мочевого пузыря

Хотя удержание мочи в большей степени обеспечивается наружным уретральным сфинктером, расположенным на уровне мембранозной уретры (см. ниже), небольшой вклад также вносит внутренний лиссосфинктер на уровне шейки мочевого пузыря [480]. По этой причине предложено сохранять шейку мочевого пузыря для улучшения восстановления удержания мочи после РПЭ. В рандомизированном исследовании, в котором оценивали восстановление удержания мочи через 12 месяцев и 4 года, субъективные и объективные показатели при ближайшем и отдаленном наблюдении были лучше в группе сохранения шейки мочевого пузыря при сопоставимых онкологических результатах [481]. Эти данные подтверждены в систематическом обзоре [482]. При этом сохраняются опасения по поводу хирургического края при опухолях, расположенных в основании ПЖ.

По данным систематического обзора, в котором оценивали статус и локализацию положительного хирургического края, средняя частота положительного края в основании ПЖ составила 4,9% при сохранении шейки мочевого пузыря и 1,9% в контрольной группе [480]. Хотя эти результаты выглядят неубедительными, рекомендуется проявлять осторожность при локализации клинически значимого РПЖ в основании ПЖ. При этом можно выполнять сохранение шейки мочевого пузыря на рутинной основе при локализации опухоли на удалении от основания ПЖ. Данная техника не рекомендуется при наличии крупной средней доли или ТУР ПЖ в анамнезе.

6.1.2.3.11. Сохранение длины уретры

Мембранозная уретра располагается дистальнее верхушки ПЖ и наряду с окружающими ее структурами тазового дна отвечает за удержание мочи. Мембранозная уретра включает наружный рабдосфинктер, который окружает внутренний слой гладких мышц. По данным МРТ до РПЭ, длина мембранозной уретры значительно варьирует. В систематическом обзоре и метаанализе показано, что каждый дополнительный миллиметр длины мембранозной уретры на предоперационной МРТ связан с более высокими показателями раннего восстановления удержания мочи после РПЭ [483]. Вероятно, что максимальное сохранение длины уретры во время РПЭ способствует раннему восстановлению удержания. Кроме того, определение длины уретры перед РПЭ позволяет консультировать пациентов о вероятности раннего восстановления удержания мочи.

6.1.2.3.12. Цистография перед удалением уретрального катетера

Для проверки герметичности анастомоза перед удалением уретрального катетера можно выполнить цистографию. При выявлении утечки катетер можно удалить позже, чтобы анастомоз полностью сформировался. В ряде сравнительных исследований показано, что при удалении катетера через 8–10 дней после РПЭ не следует выполнять цистографию на рутинной основе [484]. Цистография может быть показана пациентам с симптомами нарушенного мочеиспускания, большим объемом ПЖ, ТУР в анамнезе или после реконструкции шейки мочевого пузыря, поскольку эти факторы повышают риск несостоятельности анастомоза [485, 486]. Альтернативной цистографии является ТРУЗИ с контрастным усилением [487].

6.1.2.3.13. Уретральный катетер

Во время РПЭ с целью отведения мочи устанавливается уретральный катетер, что способствует заживлению пузырно-уретрального анастомоза. Стандартная длительность катетеризации составляет 7 дней, однако в ряде клиник катетер удаляют на вторые-третьи сутки, обычно при выполнении анастомоза с задней реконструкцией или у отдельных пациентов с качественно сформированным анастомозом [488–491]. Это не сопровождается повышением риска осложнений. Хотя раннее удаление катетера связано с благоприятными ближайшими функциональными результатами, отдаленные показатели сопоставимы [492]. В рандомизированном исследовании не выявлено различий в ИМВП при профилактическом назначении ципрофлоксацина перед удалением постоянного катетера, поэтому не рекомендуется проводить антибактериальную профилактику [493].

В качестве альтернативы уретральному катетеру предложена установка цистостомы. В ряде публикаций описана меньшая обеспокоенность гигиеническими мерами и интенсивность болевого синдрома [494–498], но в других исследованиях не выявлено различий [499, 500]. Отдаленные функциональные результаты сопоставимы.

6.1.2.3.14. Тазовые дренажи

Традиционно после РПЭ оставляют тазовые дренажи для отведения мочи при утечке из пузырно-уретрального анастомоза, крови или лимфатической жидкости после ТЛД. Опубликованы результаты двух рандомизированных исследований по робот-ассистированной РПЭ [501, 502]. Из анализа исключены пациенты с утечкой мочи при интраоперационной проверке герметичности анастомоза. В обоих исследованиях показано, что отсутствие тазовых дренажей не повышало частоту осложнений. Если интраоперационно подтверждена герметичность анастомоза, целесообразно не оставлять тазовых дренажей. В литературе не представлено убедительных данных, чтобы можно было рекомендовать отказаться от страховых дренажей после ТЛД.

6.1.2.4. Ранние и поздние осложнения радикальной простатэктомии

После РПЭ часто развиваются недержание мочи и ЭД. Сохраняются значительные противоречия, позволяют ли новые методики, например робот-ассистированная РПЭ, уменьшить риск этих осложнений. В систематических обзорах описаны осложнения робот-ассистированной РПЭ [416, 503–506], которые можно сравнивать с современными показателями РПЭ [507]. Недавно опубликованы результаты проспективного контролируемого нерандомизированного исследования, включавшего пациентов после робот-ассистированной и позадилонной РПЭ из 14 центров. Через 12 месяцев после робот-ассистированной РПЭ недержание мочи сохранялось у 21,3% пациентов по сравнению с 20,2% после позадилонной РПЭ со скорректированным ОР 1,08 (95% ДИ 0,87–1,34). Частота ЭД составила 70,4 и 74,7% соответственно со скорректированным ОР 0,81 (95% ДИ 0,66–0,98) [508]. В рандомизированном исследовании, в котором сравнивали робот-ассистированную и позадилонную РПЭ, представлены результаты 326 пациентов при длительности наблюдения 2 года [410]. После открытой позадилонной и робот-ассистированной РПЭ функция мочеиспускания через 6 и 12 недель сопоставима (74–50 и 71–10, p = 0,09; 83–80 и 82–50, p = 0,48) при аналогичных показателях сексуальной функции (30–70 и 32–70, p = 0,45; 35–00 и 38–90, p = 0,18). Частота послеоперационных осложнений после открытой РПЭ составила 9% (n = 14) по сравнению с 4% в группе робот-ассистированной РПЭ (n = 6). Интра- и послеоперационные осложнения позадилонной и робот-ассистированной РПЭ представлены в табл. 6.1.5. Раннее назначение ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа для реабилитации полового члена остается противоречивой стратегией, вследствие чего нельзя дать убедительных рекомендаций (см. раздел 8.3.2).

6.1.2.4.1. Влияние передней и задней реконструкции на удержание мочи

Сохранение наружного уретрального сфинктера является важнейшим фактором удержания мочи после РПЭ. Польза от реконструкции окружающих поддерживающих структур изучена в меньшей степени. Хотя опубликован ряд небольших рандомизированных исследований, объединенный анализ затруднен из-за различий в критериях недержания и хирургическом доступе (открытая или робот-ассистированная РПЭ, чрезбрюшинная или внебрюшинная РПЭ). Кроме того, отличается техника передней суспензии или реконструкции и задней реконструкции. Например, передняя суспензия может выполняться через периостий лобковой кости или путем перевязки ДВК и пубопростатических связок. Описана задняя реконструкция от рабдосфинктера к фасции Денонвилье кзади от мочевого пузыря или к задней стенке мочевого пузыря.

В двух исследованиях, в которых оценивали заднюю реконструкцию при робот-ассистированной РПЭ, не выявлено улучшения восстановления удержания мочи [509, 510]. В третьем исследовании показано более раннее восстановление удержания до одной прокладки в день при выполнении реконструкции через заднюю стенку мочевого пузыря (медиана 18 и 30 дней, p = 0,024) [511]. В другом рандомизированном исследовании оценивали комбинацию передней реконструкции (подшивание пубопростатических связок к передней поверхности шейки мочевого пузыря) и задней. Согласно результатам, показатели удержания мочи были сопоставимы со стандартной техникой анастомоза без реконструкции [512]. В четырех рандомизированных исследованиях, в которых оценивали переднюю суспензию, также получены противоречивые результаты. Выполнение передней суспензии через периостий лобковой кости при внебрюшинной робот-ассистированной РПЭ неэффективно [513]. По данным рандомизированного исследования, при сочетании передней и задней реконструкций во время открытой позадилонной РПЭ показатели удержания мочи выше через 1 месяц (7,1 и 26,5%, p = 0,047) и 3 месяца (15,4 и 45,2%, p = 0,016), при отсутствии различий через 6 месяцев (57,9 и 65,4%, p = 0,609) [514]. В другом рандомизированном исследовании, в котором оценивали комбинацию передней и задней реконструкции с использованием расширенной реконструкции пузырно-уретральной поддержки (ARVUS) при строгих критериях удержания (отсутствие прокладок), показатели были выше по сравнению со стандартной задней реконструкцией

по Roccо через 2 недели (43,8 и 11,8%), 4 недели (62,5 и 14,7%), 8 недель (68,8 и 20,6%), 6 месяцев (75 и 44,1%) и 12 месяцев (86,7 и 61,3%) [515]. Передняя суспензия через ДВК и пубопростатические связки без задней реконструкции во время открытой позадилонной РПЭ позволяет улучшить показатели удержания мочи через 1 месяц (20 и 53%, p = 0,029), 3 месяца (47 и 73%, p = 0,034) и 6 месяцев (83 и 100%, p = 0,02), но через 12 месяцев различия отсутствуют (97 и 100%, p = 0,313) [516]. В заключение, результаты свидетельствуют о более раннем восстановлении удержания мочи, хотя отдаленные показатели сопоставимы.

Поскольку в литературе представлены противоречивые данные по влиянию передней и/или задней реконструкции на восстановление удержания мочи после РПЭ, в настоящее время нельзя дать рекомендаций. При этом ни в одном из исследований не показано снижения онкологических результатов или повышения частоты осложнений при проведении реконструкции.

6.1.2.4.2. Профилактика тромбоза глубоких вен

В разделе 3.1.6 рекомендаций ЕАУ по профилактике тромбоэмболии представлена информация по РПЭ [517], которую необходимо адаптировать с учетом национальных рекомендаций.

Таблица 6.1.5. Интра- и периоперационные осложнения позадилонной и робот-ассистированной РПЭ (изменено из [416])

Прогнозируемая вероятность осложнения	**Робот-ассистированная РПЭ, %**	**Лапароскопическая РПЭ, %**	**Позадилонная РПЭ, %**
Склероз шейки мочевого пузыря	1,0	2,1	4,9
Несостоятельность анастомоза	1,0	4,4	3,3
Инфекция	0,8	1,1	4,8
Повреждение органов	0,4	2,9	0,8
Динамическая кишечная непроходимость	1,1	2,4	0,3
Тромбоз глубоких вен	0,6	0,2	1,4
Прогнозируемая вероятность осложнения	**Робот-ассистированная РПЭ, %**	**Лапароскопическая РПЭ, %**	**Позадилонная РПЭ, %**
Clavien I	2,1	4,1	4,2
Clavien II	3,9	7,2	17,5
Clavien IIIa	0,5	2,3	1,8
Clavien IIIb	0,9	3,6	2,5
Clavien IVa	0,6	0,8	2,1
Clavien V	< 0,1	0,2	0,2

6.1.2.4.3. Ранние осложнения расширенной тазовой лимфодиссекции

Расширенная ТЛД повышает травматичность лечения РПЖ [425]. Общая частота осложнений после расширенной и ограниченной ТЛД составляет 19,8 и 8,2% соответственно, из которых чаще всего встречается лимфоцеле (10,3 и 4,6%). Другие авторы показали более низкую частоту осложнений [518]. В исследованиях по робот-ассистированной РПЭ описаны сопоставимые показатели лимфоцеле, однако в анализе подгрупп лимфоцеле чаще наблюдалось при внебрюшинном доступе (19%) по сравнению с чрезбрюшинным доступом (0%) [519, 520]. По данным Briganti и соавт. [521], после расширенной ТЛД частота осложнений (20%) выше, чем после по ограниченной ТЛД. При этом тромбоэмболические осложнения наблюдались менее чем у 1% пациентов.

6.1.2.5. Сравнение эффективности радикальной простатэктомии и других методов лечения локализованного рака предстательной железы

6.1.2.5.1. Радикальная простатэктомия и отсроченное лечение

В трех крупных проспективных рандомизированных исследованиях сравнивали РПЭ и отсроченное лечение (см. раздел 6.1.2). В целом данные по эффективности РПЭ противоречивы. Единственное исследование, в котором показано преимущество РПЭ над ВТ (SPCG-4) [350], было проведено до появления скрининга ПСА. При сравнении РПЭ и ВТ [396] или активного мониторинга [386] не выявлено статистически значимого увеличения общей выживаемости через 10 лет наблюдения. Эти результаты свидетельствуют о хорошем прогнозе у большинства пациентов с РПЖ низкого риска и подчеркивают важность оценки риска перед обсуждением любого вида хирургического лечения.

6.1.2.5.2. Радикальная простатэктомия и лучевая терапия
В исследовании ProtecT сравнивали РПЭ, активный мониторинг и ДЛТ (в комбинации с 6 месяцами ГТ) [386]. При медиане наблюдения 10 лет не выявлено различий между РПЭ и ДЛТ ни по одному из онкологических показателей.

6.1.2.5.3. Неоадъювантная гормональная терапия
В ряде рандомизированных исследований оценивали влияние неоадъювантной ГТ, в большинстве случаев длительностью три месяца. Основные результаты представлены в Кокрейновском обзоре [522]. Неоадъювантная ГТ снижает частоту стадии pT3 (снижение стадии), положительного хирургического края и положительных ЛУ. Ее влияние усиливается при увеличении длительности ГТ (до 8 месяцев). Тем не менее, учитывая отсутствие различий в выживаемости, свободной от биохимического рецидива (ВСБР), и канцероспецифической выживаемости, неоадъювантная ГТ не показана в рутинной клинической практике. В рандомизированном исследовании сравнивали неоадъювантную ГТ (препараты рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона (ЛГРГ)) в режиме монотерапии и в комбинации с абиратероном и преднизоном у 65 пациентов с РПЖ высокого риска [523]. При наблюдении > 4 лет объем опухоли и частота биохимического рецидива были ниже в группе комбинированной терапии (p = 0,0014). Необходимо получить больше данных, чтобы можно было рекомендовать комбинированную неоадъювантную ГТ, включая абиратерон.

6.1.3. Лучевая терапия
Золотым стандартом ДЛТ является ЛТМИ в комбинации с ЛТ с визуальным контролем или без нее.

6.1.3.1. Дистанционная лучевая терапия
6.1.3.1.1. Технические аспекты: лучевая терапия с модуляцией по интенсивности и дистанционная лучевая терапия с модуляцией интенсивности аркой
При ЛТМИ и лучевой терапии с модуляцией интенсивности аркой (VMAT) используется динамический многолепестковый коллиматор, который автоматически и непрерывно корректирует контуры поля облучения, регистрируемые лучами. Преимущество VMAT над ЛТМИ заключается в сокращении длительности сеанса, обычно от 2 до 3 минут. Оба метода позволяют более сложно распределять подводимую дозу в поле облучения и получать вогнутые изодозные кривые, что особенно необходимо для уменьшения лучевой нагрузки на прямую кишку. Планирование ЛТМИ и VMAT отличается от стандартной ЛТ и требует использования компьютерной системы, способной к «обратному планированию», и соответствующего опыта. План лечения должен соответствовать заранее установленным ограничениям дозы для соседних органов, которые находятся под риском повреждения; кроме того, необходимо на рутинной основе проводить официальный контроль качества.

При эскалации дозы ЛТМИ основной проблемой становится подвижность органа, влияющая на эффективность и осложнения лечения. Данные технологии будут совершенствоваться в направлении сочетания ЛТМИ с формой ЛТ с визуальным контролем, которая позволяет оценивать подвижность органа и корректировать поле облучения в режиме реального времени, хотя оптимальный способ решения этой задачи пока неизвестен [524]. Другой инновационной технологией ЛТМИ считается томотерапия, в которой линейный ускоритель встроен в кольцевой штатив, вращающийся, пока кушетка с пациентом проходит через его центр, подобно спиральной КТ.

6.1.3.1.2. Эскалация дозы
В ряде рандомизированных исследований (см. ниже) показано, что эскалация дозы (диапазон 74–80 Гр) повышает пятилетнюю ВСБР [525–531]. В эти исследования в основном включали больных разных групп риска и с различным применением адъювантной/неоадъювантной ГТ (см. таблицу 6.1.6). В нерандомизированном, но хорошо спланированном ретроспективном анализе с подбором контрольной группы по индексу соответствия Национальной онкологической базы данных США, которая включает 42 481 пациента, получены наиболее убедительные данные по общей выживаемости у пациентов с РПЖ промежуточного и высокого риска, при отсутствии влияния у больных РПЖ низкого риска [532]. В клинической практике при комбинировании ДЛТ и ГТ минимальная рекомендуемая доза составляет ≥ 74 Гр. В настоящее время нельзя дать отдельные рекомендации для разных групп риска. Если для эскалации дозы используется ЛТМИ или ЛТ с визуальным контролем, частота тяжелых поздних осложнений ≥ 3-й степени со стороны прямой кишки составляет 2–3%, а со стороны мочеполовой системы (МПС) – 2–5% [528, 531, 533–546].

Таблица 6.1.6. Рандомизированные исследования по эскалации дозы при локализованном РПЖ

Исследование	n	Стадия РПЖ	Доза облучения	Наблюдение (медиана)	Оцениваемые показатели	Результаты
Исследование MD Anderson, 2011 [526]	301	T1-T3, N0, M0, уровень ПСА 10 нг/мл или уровень ПСА > 10 нг/мл	70 или 78 Гр	9 лет	Канцероспецифическая смертность или смертность по другим причинам заболевания	Высокий риск/уровень ПСА > 10 нг/мл: канцероспецифическая смертность в группе 70 Гр – 16% канцероспецифическая смертность в группе 78 Гр – 4% (p = 0,05) Более высокий риск: канцероспецифическая смертность в группе 70 Гр – 15% канцероспецифическая смертность в группе 78 Гр – 2% (p = 0,03)
Исследование PROG 95-09, 2010 [527]	393	T1b-T2b Уровень ПСА 15 нг/мл 75% с индексом Глисона < 6 баллов	70,2 или 79,2 Гр, включая буст-дозу протонной терапии 19,8 или 28,8 Гр	8,9 года у пациентов, оставшихся в живых	10-летняя частота биохимического рецидива по критериям ASTRO	Все пациенты: 32% в группе 70,2 Гр 17% в группе 79,2 Гр (p < 0,0001) Группа низкого риска: 28% в группе 70,2 Гр 7% в группе 79,2 Гр (p < 0,0001)
Исследование MRC RT01, 2014 [547]	843	T1b-T3a, N0, M0 Уровень ПСА < 50 нг/мл Неоадъювантная ГТ	64 или 74 Гр	10 лет	Выживаемость без биохимического рецидива; общая выживаемость	Выживаемость без биохимического рецидива в группе 64 Гр – 43% Выживаемость без биохимического рецидива в группе 74 Гр – 55% (p = 0,0003) Общая выживаемость в обеих группах – 71% (p = 0,96)
Нидерландское рандомизированное исследование III фазы, 2014 [531]	664	T1b-T4 143 пациентов с (нео) адъювантной ГТ	68 или 78 Гр	110 месяцев	Отсутствие биохимического рецидива по критериям Phoenix и/или клинического рецидива	43% в группе 68 Гр 49% в группе 78 Гр (p = 0,045)

Французское рандомизированное исследование GETUG 06, 2011 [530]	306	T1b-T3a, N0, M0 Уровень ПСА < 50 нг/мл	70 или 80 Гр	61 месяц	Биохимический рецидив по критериям ASTRO	39% в группе 70 Гр 28% в группе 80 Гр
Исследование RTOG 0126, 2018 [525]	1532	T1b-T2b Группа ISUP 1 + уровень ПСА 10–20 нг/мл или группа ISUP 2/3 + уровень ПСА < 15 нг/мл	70,2 или 79,2 Гр	100 месяцев	Общая выживаемость Отдаленные метастазы Биохимический рецидив по критериям ASTRO	Общая выживаемость в группе 70,2 Гр – 75% Общая выживаемость в группе 79,2 Гр – 76% Частота отдаленных метастазов в группе 70,2 Гр – 6% Частота отдаленных метастазов в группе 79,2 Гр – 4% (p = 0,05) Частота биохимического рецидива в группе 70,2 Гр – 47% Частота биохимического рецидива в группе 79,2 Гр – 31% (p < 0,001; по критериям Phoenix p < 0,001)

6.1.3.1.3. Режим гипофракционирования

Фракционирование ЛТ основано на различиях в способности к восстановлению ДНК в нормальных и опухолевых клетках. Медленно пролиферирующие клетки очень чувствительны к повышению дозы, подведенной за одну фракцию [548]. Авторы метаанализа 25 исследований, включавших более 14 000 пациентов, пришли к выводу, что гипофракционированная ЛТ может превосходить по эффективности стандартные фракции по 1,8–2 Гр благодаря медленной пролиферации опухолевых клеток [549]. Кроме радиобиологических аспектов, гипофракционирование может повысить комплаентность пациента и снизить расходы на лечение.

В ряде исследований оценивали гипофракционирование, проводимое по различным техникам, включая комбинацию с ГТ [550–560]. Авторы систематического обзора пришли к выводу, что в исследованиях по умеренному гипофракционированию (2,5–4 Гр), в которых использовали стандартную 3D-конформную лучевую терапию (КЛТ)/ЛТМИ, период наблюдения был достаточным, чтобы подтвердить безопасность такого режима, хотя отдаленные данные по эффективности по-прежнему отсутствуют [559]. Умеренное гипофракционирование должны проводить опытные специалисты с использованием высококачественной ДЛТ (ЛТМИ или ЛТ с визуальным контролем) и соблюдением опубликованных протоколов исследований III фазы (таблица 6.1.7).

Таблица 6.1.7. Основные рандомизированные исследования III фазы по умеренному гипофракционированию при локализованном РПЖ

Исследование	n	Риск, индекс Глисона или NCCN	Адъювантная ГТ	Режим ЛТ	Биологически эквивалентная доза, Гр	Медиана наблюдения, месяцы	Результаты
Lee и соавт., 2016 [554]	550 542	РПЖ низкого риска	Нет	70 Гр/28 фракций 73,8 Гр/41 фракция	80 69,6	70	Пятилетняя выживаемость без биохимического рецидива 86,2% (статистически незначимо) Пятилетняя выживаемость без биохимического рецидива 85,3%
Dearnaley и соавт., CHHiP 2012 [550] и 2016 [555]	1077/19 фракций 1074/20 фракций 1065/37 фракций	РПЖ низкого риска – 15% РПЖ промежуточного риска – 73% РПЖ высокого риска – 12%	3–6 месяцев до и во время ЛТ	57 Гр/19 фракций 60 Гр/20 фракций 74 Гр/37 фракций	73,4 77,1 74	62	Пятилетняя выживаемость без биохимического рецидива 85,9% (19 фракций) Пятилетняя выживаемость без биохимического рецидива 90,6% (20 фракций) Пятилетняя выживаемость без биохимического рецидива 88,3% (37 фракций)
Aluwini и соавт., 2015 [553], 2016 [556, 557]	403 392	Индекс Глисона ≤ 6 баллов – 30%, индекс Глисона 7 баллов – 45%, индекс Глисона 8–10 баллов – 25%	Нет	64,6 Гр/19 фракций	90,4 78	60	Пятилетняя выживаемость без биохимического рецидива 80,5% (статистически незначимо) Пятилетняя выживаемость без биохимического рецидива 77,1% (статистически незначимо)
Catton и соавт., 2017 [558]	608	РПЖ промежуточного риска – 53% Стадия T1c – 53% Стадия T2a-c – 46%	Нет	60 Гр/20 фракций	77,1	72	Пятилетняя выживаемость без биохимического рецидива 85% ОР 0,96 (статистически незначимо)
		Индекс Глисона 6 баллов – 9%, индекс Глисона 7a – 63%, индекс Глисона 7b баллов – 28%		78 Гр/39 фракций	78		

Биологически эквивалентная доза рассчитывалась как эквивалентная фракции 2 Гр с использованием α/β 1,5 Гр; NCCN – Национальная всеобщая онкологическая сеть.

Биологически эквивалентная доза рассчитывалась как эквивалентная фракции 2 Гр с использованием α/β 1,5 Гр; NCCN – Национальная всеобщая онкологическая сеть.

ЛТ > 3,4 Гр за фракцию относится к крупнофракционному облучению [560]. Она требует использования ЛТ под контролем визуализации и стереотаксической ЛТ. В таблице 6.1.8 представлен обзор исследований. Ближайшие показатели биохимического контроля сравнимы со стандартным фракционированием. При этом сохраняются опасения относительно осложнений высокой степени со стороны органов МПС и прямой кишки, а отдаленные осложнения до конца не изучены [59, 61, 562]. В рандомизированном исследовании HYPO-RT-PC, проведенном Widmark и соавт. (n = 1200), не выявлено различий по безрецидивной выживаемости между стандартным и экстремальным гипофракционированием, но частота осложнений со стороны ЖКТ ≥ 3-й степени составила 23 и 28% (p = 0,057) в пользу стандартного фракционирования. Различий в отдаленных осложнениях не выявлено [563]. В систематический обзор, проведенный Jackson и соавт., включено 38 исследований (n = 6116), в которых оценивали ЛТ курсом < 10 фракций с дозой ≥ 5 Гр за фракцию. Показатели пяти- и семилетней выживаемости без биохимического рецидива составили 95,3 и 93,7% соответственно, а частота поздних осложнений со стороны органов МПС и ЖКТ ≥ 3-й степени – 2,0 и 1,1% соответственно [564]. Авторы пришли к выводу, что полученные данные позволяют рекомендовать стереотаксическую ЛТ в качестве стандартного метода при локализованном РПЖ, даже несмотря на то что медиана наблюдения в данном обзоре составила всего 39 месяцев и оно включало как минимум одно исследование (HYPO-RT-PC), в котором использовали стандартную ЛТМИ/VMAT для экстремального гипофракционирования. В обзоре по стереотаксической ЛТ Cushman и соавт. проанализировали 14 исследований (n = 2038) и пришли к выводу, что, несмотря на отсутствие отдаленных результатов и различия в опубликованных данных, стереотаксическая ЛТ обеспечивает необходимый биохимический контроль при низкой частоте осложнений высокой степени [565]. В исследовании PACE-B, в котором сравнивали ЛТМИ и стереотаксическую ЛТ, частота ближайших осложнений ≥ 2-й степени со стороны МПС или ЖКТ не отличалась между стандартным фракционированием и экстремальным гипофракционированием [566]. Представляется целесообразным ограничивать применение крупнофракционного облучения проспективными исследованиями и информировать пациентов об отсутствии отдаленных результатов.

Таблица 6.1.8. Отдельные исследования фазы по крайнему гипофракционированию при локализованном РПЖ

Исследование	n	Медиана наблюдения, мес.	Риск, индекс Глисона или NCCN	Режим (общая доза/количество фракций)	Результаты
Widmark и соавт., 2019 HYPO-RT-PC [563]	1200	60	РПЖ промежуточного риска – 89% РПЖ высокого риска – 11%	78 Гр/39 фракций, 8 недель 42,7 Гр/7 фракций, 2,5 недели Без стереотаксической лучевой терапии	Выживаемость без рецидива 84% в обеих группах
Brand и соавт., 2019 [566]	847	Различная	РПЖ низкого риска – 8% РПЖ промежуточного риска – 92%	78 Гр/39 фракций, 8 недель 36,25 Гр/5 фракций, 1–2 недели Стереотаксическая лучевая терапия	Токсичность со стороны ЖКТ ≥ 2-й степени 12 и 10%, p = 0,38 Токсичность со стороны МПС ≥ 2-й степени 27 и 23%, p = 0,16

6.1.3.1.4. Неоадъювантная или адъювантная гормональная терапия в комбинации с лучевой терапией

В рандомизированных исследованиях III фазы подтверждено преимущество комбинации ЛТ с гормональной терапией (ГТ, аналоги ЛГРГ) перед ЛТ в режиме монотерапии с отсроченной ГТ в случае рецидива [567–571] (таблица 6.1.9). Основным выводом стало то, что при РПЖ промежуточного риска оптимальным является короткий курс ГТ (около 6 месяцев), а при РПЖ высокого риска необходимо проводить ГТ в течение трех лет.

Таблица 6.1.9. Исследования по использованию и длительности ГТ в комбинации с ЛТ при РПЖ

Исследование	Стадия TNM	n	Цель сравнения	ГТ	ЛТ	Влияние на общую выживаемость
RTOG 85-31, 2005 [568]	T3 или N1 M0	977	ГТ ± ДЛТ	Орхидэктомия или аналоги ЛГРГ 15% – РПЭ	65–70 Гр стандартная ЛТ	Статистически значимое преимущество в группе комбинированной терапии (ОР 0,60, 95% ДИ, p = 0,002), по-видимому, преимущественно при РПЖ группы ISUP 2–5
RTOG 94-13, 2007 [572]	T1c-4 N0-1 M0	1292	Сравнение времени ГТ	2 месяца неоадъювантной + одновременная ГТ или 4 месяца адъювантной ГТ	ЛТ на область всего таза и ЛТ на область ПЖ; 70,2 Гр	Отсутствие статистически значимого различия между комбинацией неоадъювантной и одновременной ГТ и адъювантной ГТ (возможно, взаимодействие)
RTOG 86-10, 2008 [569]	T2-4 N0-1	456	ГТ ± ДЛТ	Гозерелин и флутамид в течение 2 месяцев до ЛТ + одновременная ГТ	65–70 стандартная ЛТ	Отсутствие статистически значимого различия через 10 лет
D'Amico и соавт., 2008 [570]	T2 N0 M0 (локализованный РПЖ с неблагоприятными факторами риска)	206	ГТ ± ДЛТ	Аналоги ЛГРГ + флутамид в течение 6 месяцев	70 Гр 3D-КЛТ	Статистически значимое преимущество (ОР 0,55, 95% ДИ 0,34–0,90, p = 0,01), которое может относиться только к пациентам с минимальными сопутствующими заболеваниями или без них
RTOG 92-02, 2008 [573]	T2c-4 N0-1 M0	1554	Короткий курс и длительная ГТ	Аналоги ЛГРГ в течение 2 лет в виде адъювантной терапии после 4 месяцев неоадъювантной терапии	65–70 стандартная ЛТ	В целом p = 0,73 и p = 0,36; статистически значимое преимущество (p = 0,044 и p = 0,0061) в подгруппе с РПЖ группы ISUP 4–5
EORTC 22961 [460]	T1c-2ab N1 M0, T2c-4 N0-1 M0	970	Короткий курс и длительная ГТ	Аналоги ЛГРГ в течение 6 месяцев и 3 лет	70 Гр 3D-КЛТ	Более высокие результаты в группе трехлетней терапии, чем в группе шестимесячной терапии (улучшение пятилетней выживаемости на 3,8%)

EORTC 22961 [574]	T1c-2ab N1 M0, T2c-4 N0-1 M0	970	Короткий курс и длительная ГТ	Аналоги ЛГРГ в течение 6 месяцев и 3 лет	70 Гр 3D-КЛТ	Более высокие результаты в группе трехлетней терапии, чем в группе шестимесячной терапии (улучшение пятилетней выживаемости на 3,8%)
EORTC 22863, 2010 [567]	T1-2 плохо-дифференцированный РПЖ и стадия M0 или T3-4 N0-1 M0	415	ГТ ± ДЛТ	Аналоги ЛГРГ в течение 3 лет (адъювантная ГТ)	70 Гр стандартная ЛТ	Статистически значимое преимущество через 10 лет в группе комбинированной терапии (ОР 0,60, 95% ДИ 0,45–0,80, p = 0,0004)
TROG 96-01 [571]	T2b-4 N0 M0	802	Длительность неоадъювантной ГТ	Гозерелин в комбинации с флутамидом в течение 3 и 6 месяцев до ЛТ, с последующей одновременной ГТ	66 Гр 3D КЛТ	Не описано различий в общей выживаемости; преимущество в канцероспецифической выживаемости (ОР 0,56, 95% ДИ 0,32–0,98, p = 0,04) (10 лет: ОР 0,84, 0,65–1,08; p = 0,18)
RTOG 99-10 [57]	Промежуточный риск (94% T1-T2, 6% T3-4)	1579	Короткий курс и длительная ГТ	Антагонисты ЛГРГ 8 + 8 и 8 + 28 недель	70,2 ГР 2D/3D КЛТ	67 и 68%, p = 0,62, подтверждает в качестве стандарта 8 + 8 недель ЛГРГ

В трех рандомизированных исследованиях изучали дополнительную эффективность ЛТ в комбинации с ГТ. Результаты свидетельствуют об убедительном преимуществе добавления ДЛТ к ГТ (см. таблицу 6.1.10).

Таблица 6.1.10. Отдельные исследования по ГТ в комбинации с ЛТ и без нее при РПЖ

Исследование	**Год**	**Стадия TNM**	**n**	**Цель сравнения**	**ГТ**	**ЛТ**	**Влияние на общую выживаемость**
SPCG-7/ SFUO-3, 2016 [576]	2016	T1b-2 группа 2-3, T3 N0 M0	875	ГТ ± ДЛТ	Аналоги ЛГРГ в течение 3 месяцев + непрерывная ГТ флутамидом	70 Гр 3D-КЛТ и наблюдение	Канцероспецифическая смертность через 10 (15) лет в пользу комбинированной терапии – 18,9% (30,7%) и 8,3% (12,4%) (ОР 0,35; p < 0,0001 для 15-летних показателей) NCIC CTG PR.3/ MRC
PRO7/ NCIC 2011 [577] и 2015 [578]	2015	T3-4 (88%), уровень ПСА > 20 нг/мл (64%), группа ISUP 4-5 (36%) N0 M0	1205	ГТ ± ДЛТ	Непрерывная ГТ аналогами ЛГРГ	65–70 Гр 3D-КЛТ и наблюдение	10-летняя общая выживаемость 49 и 55% в пользу комбинированной терапии (ОР 0,7, p < 0,001)
Mottet и соавт., 2012 [579]	2012	T3-4 N0 M0	273 264	ГТ ± ДЛТ	Аналоги ЛГРГ в течение 3 лет	70 Гр 3D-КЛТ и наблюдение	Статистически значимое снижение частоты клинического прогрессирования; пятилетняя общая выживаемость 71,4 и 71,5%

6.1.3.1.5. Комбинация лучевой терапии с эскалацией дозы и гормональной терапии

Zelefsky и соавт. [580] провели ретроспективный анализ результатов лечения пациентов с РПЖ низкого риска (n = 571; 22,4%), промежуточного риска (n = 1074; 42,1%) и высокого риска (n = 906; 35,5%). 3D-КЛТ или ЛТМИ проводились только на область ПЖ и семенных пузырьков. Доза, подводимая к ПЖ, составляла от 64,8 до 86,4 Гр. В течение последних 10 лет исследования подводились доза более 81 Гр с использованием ЛТМИ с визуальным контролем. ГТ проводилась по усмотрению лечащего врача у 623 пациентов с РПЖ высокого риска (69%), 456 с РПЖ промежуточного риска (42%) и 170 с РПЖ низкого риска (30%). Длительность ГТ составила 3 месяца при РПЖ низкого риска и 6 месяцев у больных РПЖ промежуточного и высокого риска. ГТ начинали за 3 месяца до ЛТ. При эскалации дозы > 75,6 Гр при РПЖ низкого риска и > 81 Гр при РПЖ промежуточного и высокого риска увеличивалась 10-летняя ВСБР. У пациентов с РПЖ промежуточного и высокого риска влияние на ВСБР также оказывал шестимесячный курс ГТ. Многофакторный анализ показал, что ни доза облучения > 81 Гр, ни ГТ не влияли на общую выживаемость. По данным трех рандомизированных исследований, преимущество ГТ не зависит от эскалации дозы и назначение ГТ не компенсирует более низкую дозу ЛТ:

1. В исследовании GICOR показаны более высокие показатели безрецидивной выживаемости у пациентов с РПЖ высокого риска после проведения 3D-КЛТ с дозой облучения > 72 Гр в комбинации с длительным курсом ГТ [538].
2. В исследовании DART01/05 GICOR показано, что при РПЖ высокого риска комбинация высокодозной ЛТ с адъювантной ГТ в течение двух лет повышает показатели ВСБР и общей выживаемости [581].
3. По данным исследования EORTC 22991, при РПЖ промежуточного риска и локализованном РПЖ высокого риска низкого объема ГТ в течение 6 месяцев повышает ВСБР и выживаемость без клинических признаков рецидива, вне зависимости от дозы ЛТ (70, 74, 78 Гр) [582].

6.1.3.2. Протонная лучевая терапия

Теоретически протонная терапия представляет собой перспективную альтернативу фотонной ДЛТ, поскольку протоны выделяют почти всю энергию в конечной точке (пик Брегга) в отличие от фотонной терапии, при которой облучение распределяется вдоль всего пути. Также при протонной терапии отмечается резкий спад дозы в области за пиком Брегга, что обеспечивает достоверное снижение лучевой нагрузки на здоровые ткани, которые располагаются вне зоны лечения, тогда как при фотонной терапии лучевую нагрузку получают все ткани по длине пробега частиц, включая дозу на выходе.

В рандомизированном исследовании по эскалации дозы (70,2 и 79,2 Гр) для буст-дозы 19,8 и 28,8 Гр использовали протонную терапию. Несмотря на преимущество более высокой дозы, эти результаты нельзя использовать в качестве подтверждения превосходства протонной терапии как таковой [527]. Таким образом, по-прежнему отсутствуют убедительные данные о преимуществе протонной терапии над ЛТМИ. В исследованиях баз SEER и Гарварда [583, 584], в которых оценивали токсичность и исходы, описываемые пациентами, не было сделано акцента на превосходстве протонной терапии. При этом протонная терапия может даже уступать ЛТМИ по длительной токсичности со стороны ЖКТ [584].

В настоящее время проводится рандомизированное исследование, в котором используют эквивалентные дозы протонной терапии и ЛТМИ. До получения его результатов протонную терапию необходимо рассматривать как перспективную, но экспериментальную альтернативу фотонной терапии.

6.1.3.3. Брахитерапия

6.1.3.3.1. Низкодозная брахитерапия

При низкодозной брахитерапии проводится имплантация постоянных радиоактивных зерен в ПЖ. Достигнут консенсус по следующим критериям отбора для низкодозной брахитерапии [585]: стадия cT1b-T2a N0, M0; группа ISUP 1 и ≤ 50% положительных столбиков; группа ISUP 2 и ≤ 33% положительных столбиков; уровень ПСА до лечения ≤ 10 нг/мл; объем ПЖ < 50 см3; сумма баллов по шкале IPSS ≤ 12 баллов и максимальная скорость мочеиспускания > 15 мл/сек на урофлоуметрии [586].

Единственное рандомизированное исследование, в котором сравнивали РПЭ и брахитерапию в режиме монотерапии, было закрыто вследствие недостаточного набора пациентов [587]. Данные по эффективности получены в нескольких крупных популяционных когортах с достаточным периодом наблюдения [588–595]. Показатели пяти- и десятилетней ВСБР при РПЖ группы ISUP

1 составляют от 71 до 93% и от 65 до 85% соответственно [588–595]. Описана корреляция между имплантируемой дозой и биохимическим контролем [596]. Показатели биохимического контроля (уровень ПСА < 1,0 нг/мл) через 4 года наблюдения выше, если D90 (доза, охватывающая 90% ткани ПЖ) составляет > 140 Гр (92 и 68%). Неоадъювантная или адъювантная ГТ не повышают эффективности низкодозной брахитерапии [588].

У пациентов с локализованным РПЖ промежуточного или высокого риска брахитерапию можно проводить в комбинации с ДЛТ (см. раздел 6.2.3.2.3).

6.1.3.3.2. Высокодозная брахитерапия

Высокодозная брахитерапия основана на временной имплантации радиоактивного источника в ПЖ для подведения облучения. Технические различия представлены в таблице 6.1.11. Необходимо соблюдать опубликованные рекомендации [597]. Высокодозную брахитерапию можно подводить за один или несколько сеансов, и ее часто комбинируют с ДЛТ в дозе не менее 45 Гр [598]. Опубликованы результаты рандомизированного исследования, в ходе которого сравнивали ДЛТ и ее комбинацию с высокодозной брахитерапией [599]. Всего 218 пациентов с локализованным РПЖ были рандомизированы в группу ДЛТ в дозе 55 Гр за 20 фракций и группу ДЛТ с дозой облучения 35,75 Гр за 13 фракций с последующей высокодозной брахитерапией с дозой 17 Гр за две фракции в течение 24 часов. По сравнению с группой монотерапии комбинация ДЛТ с высокодозной брахитерапией дает статистически значимое повышение ВСБР (p = 0,04) через 5 и 10 лет (75 и 46% в группе комбинированной терапии по сравнению с 61 и 39% в группе монотерапии ДЛТ). При этом в группе ДЛТ наблюдался необычно высокий показатель ранних рецидивов, в том числе через два года, возможно из-за применения более низкой дозы, чем рекомендуется по современным стандартам [599]. Результаты систематического обзора нерандомизированных исследований свидетельствуют о превосходстве комбинации ДЛТ и высокодозной брахитерапии над брахитерапией в режиме монотерапии, но их необходимо подтвердить в проспективном рандомизированном исследовании [600].

Больным РПЖ низкого и промежуточного риска можно проводить фракционированную высокодозную брахитерапию в качестве монотерапии, однако следует информировать их о наличии только результатов небольшого количества исследований из высокоспециализированных центров [601, 602]. Пятилетние показатели ВСБР составляют более 90%, показатели токсичности со стороны МПС 3+ степени – < 5% при отсутствии или очень низких показателях токсичности 3+ степени со стороны ЖКТ [601, 602].

Таблица 6.1.11. Различия между низкодозной и высокодозной брахитерапией

	Различия в технике брахитерапии
Низкодозная брахитерапия	• Имплантируются постоянные зерна • Используется изотоп I-125 (чаще всего), Pd-103 или CS-131 • Доза облучения подводится в течение нескольких недель или месяцев • Острые осложнения проходят в течение нескольких месяцев • Проблема лучевой безопасности для пациента и медперсонала
Высокодозная брахитерапия	• Временная имплантация • Изотоп Ir-192 вводится через имплантируемые иглы или катетеры • Доза облучения подводится в течение нескольких минут • Острые осложнения проходят в течение нескольких недель • Отсутствует проблема лучевой безопасности для пациента или медперсонала

6.1.3.4. Осложнения дистанционной лучевой терапии и брахитерапии

На фоне ДЛТ и после нее часто развиваются осложнения со стороны ЖКТ и мочеиспускания. В исследовании EORTC 22991 ближайшие осложнения со стороны МПС 1-й степени описаны примерно у 50% пациентов, 2-й степени – у 20% и 3-й степени – у 2%, а со стороны ЖКТ – у 30%, 10% и < 1% соответственно. Основные осложнения включали дизурию, учащенное мочеиспускание, задержку мочи, гематурию, диарею, ректальное кровотечение и проктит [537]. Кроме того, часто встречаются системные побочные эффекты, например усталость. Следует отметить, что частота ближайших осложнений выше, чем отдаленных (см. раздел 8.2.2.1), поскольку большинство ранних осложнений купируются. В рандомизированном исследовании, посвященном сравнению стандартной дозы ДЛТ и ДЛТ в комбинации с низкодозной брахитерапией, в комбинированной группе была ниже частота острого проктита, хотя показатели других осложнений была сопоставимы [603]. В рандомизированных исследованиях не описаны ранние осложнения высокодозной брахитерапии, но в ретроспективных сравнительных исследованиях с ДЛТ подтверждено снижение частоты осложнений

со стороны ЖКТ и осложнений 3-й степени со стороны МПС (< 10%), несмотря на более высокие показатели острой задержки мочеиспускания [604]. Аналогичные данные получены для ДЛТ в режиме гипофракционирования. В объединенном анализе пациентов (n = 864), которым проводилась стереотаксическая ЛТ с крайним гипофракционированием, отмечалось снижение показателей домена мочеиспускания и функции кишечника через 3 месяца, но они возвращались к исходному уровню или выше через 6 месяцев наблюдения [605].

6.1.4. Гормональная терапия

6.1.4.1. Введение

6.1.4.1.1. Различные виды гормональной терапии

ГТ может быть основана на подавлении секреции андрогенов яичками или ингибировании действия циркулирующих андрогенов на уровне их рецепторов при использовании конкурентных ингибиторов (антиандрогенов). Кроме того, эти два метода можно комбинировать для достижения так называемой максимальной (или полной) андрогенной блокады [606].

6.1.4.1.1.1. Терапия, направленная на снижение уровня тестостерона (кастрация)

6.1.4.1.1.1.1. Кастрационный уровень

Стандартом кастрационного уровня является показатель < 50 нг/дл (1,7 нмоль/л). Он был установлен более 40 лет назад, когда возможности его определения в крови были ограничены. По данным современных методов, уровень тестостерона после хирургической кастрации составляет 15 нг/дл [607]. В связи с этим более точный уровень составляет < 20 нг/дл (1 нмоль/л). Новое определение имеет важное значение, поскольку при более низком уровне тестостерона результаты стабильно выше, чем при уровне 50 нг/дл [608–610]. При этом кастрационный порог, рассматриваемый регуляторными органами и используемый в клинических исследованиях по ГТ при РПЖ, по-прежнему составляет < 50 нг/дл (1,7 ммоль/л).

6.1.4.1.1.1.2. Двусторонняя орхидэктомия

Двусторонняя орхидэктомия, тотальная или субкапсулярная, по-прежнему считается основным методом ГТ. Это простая и экономически доступная хирургическая операция, которая проводится под местной анестезией и практически не имеет осложнений. Орхидэктомия является позволяет быстрее всего достичь кастрационного уровня тестостерона (< 12 часов), но она необратима и не подходит для интермиттирующей гормональной терапии (ИГТ) [611].

6.1.4.1.1.2. Эстрогены

Терапия эстрогенами приводит к снижению уровня тестостерона, но не вызывает снижения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) [612]. В ранних исследованиях изучали пероральный прием диэтилстильбэстрола (ДЭС) в различных дозах. Из-за тяжелых побочных эффектов, особенно тромбоэмболических осложнений, даже при более низких дозах [613–615] эти препараты не рассматриваются как стандартные для первой линии терапии.

6.1.4.1.1.3. Аналоги рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона

В настоящее время аналоги ЛГРГ длительного действия стали основной формой ГТ. Данные препараты представляют собой синтетические аналоги ЛГРГ, в основном вводимые в виде депо-инъекций один раз в один, три, шесть или двенадцать месяцев. После первого введения они стимулируют рецепторы ЛГРГ, вызывая транзиторное повышение выброса ЛГ и ФСГ. Это в свою очередь приводит к повышению синтеза тестостерона («волны» тестостерона или эффект «вспышки»), которое начинается через два-три дня после первой инъекции и продолжается в течение примерно одной недели. Эффект «вспышки» может привести к потенциально пагубному воздействию, которое проявляется усилением боли в костях, остро развивающейся инфравезикальной обструкцией, постренальной почечной недостаточностью, компрессией спинного мозга и летальными осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы, связанными с состоянием гиперкоагуляции [616]. Риск развития клинических «вспышек» выше у пациентов с симптоматическими метастазами в костях большого объема. Сопутствующая терапия антиандрогенами снижает частоту клинических «вспышек», но полностью не исключает возможности ее возникновения.

Антиандрогены, как правило, назначают на 4 недели, но в литературе нет убедительных данных ни по времени начала, ни по длительности терапии. Кроме того, неизвестно отдаленное влияние профилактики «вспышек» [617, 618].

Постоянное действие аналогов ЛГРГ постепенно приводит к снижению регуляции рецепторов, подавлению секреции ЛГ и ФСГ и синтеза тестостерона, поэтому его уровень снижается до кастрационного обычно в течение 2–4 недель [619]. Хотя не проводилось прямого сравнения различных аналогов ЛГРГ, они считаются одинаково эффективными [620] и сопоставимыми по эффективности с орхидэктомией [621].

Разные препараты имеют практические различия, которые необходимо учитывать в клинической практике, включая температуру хранения, готовность препарата для введения или необходимость его разведения, а также путь введения (подкожный или внутримышечный).

6.1.4.1.1.4. Антагонисты рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона

Антагонисты ЛГРГ немедленно связываются с рецепторами ЛГРГ в гипофизе. В результате этого быстро снижается уровень ЛГ, ФСГ и тестостерона без развития «вспышек». Практическим ограничением использования этих препаратов является отсутствие депо-форм длительного действия, и в настоящее время доступны только препараты для ежемесячного введения.

Антагонист ЛГРГ является дегареликс. Стандартная доза препарата составляет 240 мг в первый месяц, с последующим введением по 80 мг ежемесячно. У большинства пациентов кастрационный уровень тестостерона достигается на третий день терапии [619]. Опубликованы результаты длительного наблюдения, которые свидетельствуют о более высокой ВСБР по сравнению с ежемесячным введением лейпрорелина [622]. В систематическом обзоре не показано больших различий между аналогами ЛГРГ и дегареликсом, и авторы отмечают недостаточное количество данных при наблюдении более 12 месяцев, а также отсутствие результатов по выживаемости [623]. Таким образом, преимущество дегареликса перед аналогами ЛГРГ остается неподтвержденным.

6.1.4.1.1.5. Антиандрогены

Эти пероральные препараты классифицируются в зависимости от своей химической структуры:

- стероидные, например ципротерона ацетат (ЦПА), мегестрола ацетат и медроксипрогестерона ацетат;
- нестероидные, или чистые (нилутамид, флутамид и бикалутамид).

Оба класса конкурентно связываются с андрогеновыми рецепторами. Это единственный механизм действия нестероидных антиандрогенов, на фоне которых уровень тестостерона остается нормальным или даже немного повышенным. Напротив, стероидные антиандрогены обладают также гестагенными свойствами за счет центрального ингибирования функции гипофиза вследствие пересечения гематоэнцефалического барьера.

6.1.4.1.1.5.1. Стероидные антиандрогены

Эти препараты – синтетические производные гидроксипрогестерона. Основные фармакологические побочные эффекты развиваются вторично к снижению уровня тестостерона (гинекомастия встречается достаточно редко), а нефармакологические побочные эффекты включают осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (4–40% для ЦПА) и гепатотоксичность.

6.1.4.1.1.5.1.1. Ципротерона ацетат

ЦПА был первым антиандрогеном, одобренным для применения, однако он наименее изучен и его эффективная доза до сих пор не определена. Хотя ЦПА имеет относительно длительный период полувыведения (31–41 час), он обычно назначается в режиме двух- или трехкратного приема по 100 мг. По данным рандомизированного исследования [624], общая выживаемость в группе ЦПА была ниже, чем в группе аналогов ЛГРГ. В рандомизированном исследовании с недостаточной статистической мощностью сравнивали монотерапию ЦПА и флутамидом при метастатическом РПЖ. При медиане наблюдения 8,6 года не выявлено различий в канцероспецифической или общей выживаемости [625]. Хотя проводились другие исследования монотерапии ЦПА, методологические недостатки не позволяют сделать убедительные выводы.

6.1.4.1.1.5.2. Нестероидные антиандрогены

Нестероидные антиандрогены не подавляют секрецию тестостерона, поэтому при терапии антиандрогенами сохраняется либидо, общее физическое самочувствие и МПКТ [626]. Описаны различия в нефармакологических побочных эффектах, при этом у бикалутамида более благоприятный профиль безопасности и переносимости, чем у флутамида и нилутамида [627]. Все три препарата оказывают гепатотоксическое действие (иногда летальное), поэтому необходимо регулярно контролировать уровень ферментов печени.

6.1.4.1.1.5.2.1. Нилутамид
До настоящего времени не проводились сравнительные исследования монотерапии нилутамидом и кастрации, и препарат не зарегистрирован для применения в виде монотерапии. Нефармакологические побочные эффекты включают расстройства зрения (замедленная адаптация к темноте), непереносимость алкоголя, тошноту, гепатотоксичность и интерстициальную пневмонию (иногда летальную), вследствие чего нилутамид редко применяют.

6.1.4.1.1.5.2.2. Флутамид
Флутамид изучали в качестве монотерапии. Флутамид – это пролекарство, и период полувыведения его активных метаболитов составляет 5–6 часов, поэтому для поддержания терапевтической концентрации его необходимо принимать три раза в день. Рекомендуемая суточная доза составляет 750 мг. К нефармакологическим побочным эффектам флутамида относится диарея.

6.1.4.1.1.5.2.3. Бикалутамид
Зарегистрированная доза для применения по схеме МАБ составляет 50 мг/сут, а для монотерапии – 150 мг/сут. Нефармакологические побочные эффекты включают гинекомастию (70%) и болезненность грудных желез (68%). Однако по сравнению с аналогами ЛГРГ и, возможно, антагонистами ЛГРГ бикалутамид не приводит к снижению МПКТ [626, 268].

6.1.4.1.1.6. Новые препараты
Во время ГТ развитие кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы (КР РПЖ) происходит систематично. Считается, что оно опосредовано двумя основными механизмами, зависимыми и независимыми от андрогеновых рецепторов (см. раздел 6.5 «Кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы»). При КР РПЖ внутриклеточный уровень андрогенов повышен по сравнению с андроген-чувствительными клетками, и гиперэкспрессия рецепторов к андрогенам свидетельствует о механизме адаптации [629]. Это привело к появлению ряда препаратов, направленных на андрогеновую ось. Абиратерона ацетат и энзалутамид зарегистрированы для лечения метастатического КР РПЖ. Кроме того, абиратерона ацетат одобрен для применения при андрогенчувствительном КР РПЖ в комбинации с ГТ. Апалутамид, даролутамид и энзалутамид одобрены для лечения пациентов с неметастатическим КР РПЖ и высоким риском развития метастазов [630, 631].

6.1.4.1.1.6.1. Абиратерона ацетат
Абиратерона ацетат – это ингибитор фермента CYP17 (одновременное ингибирование 17-гидролазы и 17-20-лиазы). Он имеет преимущество перед кетоконазолом, который больше не доступен. Блокируя CYP17, абиратерона ацетат достоверно уменьшает внутриклеточный уровень тестостерона за счет подавления его синтеза на уровне надпочечников и внутри опухолевых клеток (интракринный механизм). Для профилактики лекарственно-индуцированного гиперальдостеронизма его необходимо назначать вместе с преднизоном/преднизолоном.

6.1.4.1.1.6.2. Энзалутамид
Энзалутамид представляет собой новый нестероидный анитандроген с более высокой аффинностью к андрогеновым рецепторам по сравнению с бикалутамидом. Хотя при использовании нестероидных антиандрогенов возможна транслокация рецептора в ядрышки, энзалутамид блокирует трансфер, тем самым подавляя возможную агонистподобную активность.

6.1.4.1.1.6.3. Апалутамид
Апалутамид является новым нестероидным антиандрогеном, близким по структуре к энзалутамиду, с аналогичным механизмом действия.

6.1.4.1.1.6.4. Даролутамид
Даролутамид является новым нестероидным антиандрогеном, который обладает уникальными свойствами и отличается по фармакокинетике от других новых антагонистов андрогеновых рецепторов. В частности, препарат не проходит через гематоэнцефалический барьер, имеет высокую аффинность к андрогеновым рецепторам и низкую аффинность к рецепторам гамма-аминомасляной кислоты с более низким потенциалом к лекарственным взаимодействиям. Даролутамид одобрен FDA и EMA.

6.1.5. Экспериментальные методы лечения

6.1.5.1. Введение

Наряду с РПЭ, ДЛТ и/или брахитерапией также разработаны альтернативные методы лечения клинически локализованного РПЖ [632–635]. В этом разделе рассматриваются методы абляции всей железы и фокальная терапия, с подробным описанием высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука (HIFU), криоаблации и фокальной фотодинамической терапии. По этим методам получено достаточно данных, чтобы сформировать основу для первичных рекомендаций по лечению РПЖ. Другие методы лечения, такие как радиочастотная абляция и электропорация (среди прочих), находятся еще в ранней фазе оценки [636]. Кроме того, относительно новым подходом является фокальная аблативная терапия [636, 637], при которой проводится прицельная абляция в органосохраняющем режиме. Данные методы разрабатывались для малоинвазивного лечения с целью достижения сопоставимой онкологической эффективности, снижения частоты осложнений и улучшения функциональных результатов.

6.1.5.2. Криоаблация предстательной железы

Метод основан на замораживании, которое вызывает клеточную смерть за счет дегидратации, приводящей к денатурации белков, прямому разрыву клеточных мембран кристаллами льда, сосудистому стазу и образованию микротромбов, что обусловливает нарушение микроциркуляции с развитием ишемии и апоптоза [632–635]. Для замораживания ПЖ в нее устанавливают криозонды размером 17G под контролем ТРУЗИ, вводят термосенсоры в область наружного сфинктера и шейки мочевого пузыря и уретральный нагреватель. Под контролем ТРУЗИ проводится два цикла замораживания-оттаивания, за счет чего температура в середине ПЖ и на уровне СНП снижается до -40 °C. В настоящее время в основном используются аппараты третьего и четвертого поколения. С момента своего появления криотерапия применяется для воздействия на всю ПЖ в рамках первичного лечения или спасительной терапии.

Основные осложнения включают ЭД (18%), недержание мочи (2–20%), отхождение слущенной ткани (0–38%), ректальную боль или кровотечение (3%) и образование ректоуретральных свищей (0–6%) [638]. В настоящее время отсутствуют проспективные сравнительные данные по онкологическим результатам криотерапии в качестве радикального лечения локализованного РПЖ, и в большинстве исследований не было групп сравнения или в них описаны серии случаев с коротким периодом наблюдения [638].

6.1.5.3. HIFU

HIFU представляет собой сфокусированные ультразвуковые волны, испускаемые преобразователем, которые вызывают повреждение ткани за счет механического и термического эффекта, а также эффекта кавитации [639]. Цель HIFU – повысить температуру ткани опухоли выше 65 °C, чтобы произошло ее разрушение посредством достижения коагуляционного некроза. HIFU проводится под общей или спинальной анестезией в латеральном положении или положении на спине. HIFU ранее широко применялась для воздействия на всю ПЖ. Основные осложнения включают острую задержку мочеиспускания (10%), ЭД (23%), стриктуры уретры (8%), ректальную боль или кровотечение (11%), образование ректоуретральных свищей (0–5%) и недержание мочи (10%) [638]. К недостаткам метода относится сложность достижения полной абляции ПЖ, особенно при размере более 40 см3, и наведения на опухоли, локализованные в передней зоне ПЖ. Аналогично криотерапии отсутствие проспективных сравнительных отдаленных онкологических результатов не позволяет рекомендовать HIFU в качестве приемлемой альтернативы радикальным методам лечения [638].

6.1.5.4. Фокальная терапия рака предстательной железы

На протяжении последних двух десятилетий наблюдается тенденция к ранней диагностике РПЖ, что связано с более высокой информированностью общества и врачей, в результате чего принята официальная и неофициальная стратегия скрининга. Следствием этого стало выявление РПЖ меньшего размера на ранних стадиях, когда рак занимает всего 5–10% объема ПЖ, чаще всего с одиночным очагом или односторонним поражением [640–642]. Большинство современных методов фокальной терапии основано на технологиях абляции ткани – криотерапии, HIFU или фотодинамической терапии, электропорации, фокальной ЛТ (брахитерапии), технологии кибернож (CyberKnife Robotic Radiosurgery System technology (Accuray Inc., Sunnyvale, CA, USA)). Основная цель фокальной терапии – селективно выполнить абляцию опухоли и ограничить риск осложнений за счет отсутствия воздействия на СНП, сфинктер и уретру [643–645].

В систематическом обзоре и сетевом метаанализе [638] аблативной терапии у мужчин с локализованным РПЖ проведен сравнительный анализ подгрупп фокальной терапии, РПЭ и ДЛТ. В литературе опубликовано 9 серий наблюдений по фокальной терапии (5 исследований по криоаблации, три – по фокальной HIFU, одно – по обоим методам). При сравнении криоаблации, РПЭ и ДЛТ не выявлено статистически значимых различий в показателях биохимического рецидива через 3 года. При сравнении фокальной HIFU и РПЭ или ДЛТ отсутствуют сопоставимые данные по онкологическим и функциональным показателям (удержанию мочи и эректильной функции) через год наблюдения и более. Совсем недавно Valerio и соавт. [637] провели систематический обзор по эффективности фокальной терапии при локализованном РПЖ. В него включены результаты лечения 3230 пациентов из 37 исследований, охватывающих различные источники энергии, такие как HIFU, криоаблация, фотодинамическая терапия, лазерная интерстициальная термотерапия, фокальная брахитерапия, необратимая электропорация и радиочастотная аблация. Общее качество данных остается низким, поскольку большинство исследований были одноцентровыми, ретроспективными, без групп сравнения, а также из-за различий в определениях, подходах, стратегиях и длительности наблюдения и оцениваемых показателях. Хотя результаты обзора свидетельствуют о том, что фокальная терапия имеет благоприятный профиль осложнений при кратко- и среднесрочном наблюдении, ее онкологическая эффективность не доказана по причине отсутствия достоверных сравнительных данных со стандартными вмешательствами, такими как РПЭ и ДЛТ.

Рабочая группа провела систематический обзор с описательным синтезом, включающий сравнительные исследования по фокальной аблативной терапии и радикальному лечению; активному наблюдению и фокальной аблативной терапии, опубликованные на английском языке с 1 января 2010 г. по 31 мая 2019 г. Основные оцениваемые критерии включали онкологические и функциональные результаты, а также осложнения. Всего проведен скрининг 707 тезисов, проанализирован полный текст 12 статей, из которых в рекомендации включено всего 4 публикации (3 исследования) [646–649]. Azzouzi и соавт. [646] и Gill и соавт. [647] опубликовали результаты рандомизированного исследования, в котором сравнивали фокальную терапию (сосудистая таргетная фотодинамическая терапия с препаратом паделопорфин) и активное наблюдение у пациентов с РПЖ очень низкого риска. При медиане наблюдения 24 месяца показатели прогрессирования были ниже в группе фотодинамической терапии (скорректированное ОР 0,34, 95% ДИ 0,24–0,46). Кроме того, в группе фотодинамической терапии отрицательный результат биопсии через два года встречался в большем проценте случаев, чем в группе активного наблюдения (скорректированное ОР 3,67, 95% ДИ 2,53–5,33). В 2018 г. опубликованы обновленные результаты [647], которые свидетельствуют о сохранении различия после 4 лет наблюдения. Ограничения исследования включают неправильное сравнение вмешательства, целью которого является разрушение опухолевых клеток у пациентов с РПЖ низкого риска, и тактики, направленной на избегание ненужного лечения, а также необычно высокие показатели прогрессирования в группе активного наблюдения (58% в течение двух лет). Кроме того, в протоколах активного наблюдения больше пациентов выбирают радикальное лечение без клинических показаний, что может быть искажающим фактором. Наконец, при активном наблюдении не проводилась контрольная биопсия или мпМРТ, что отличается от современных стандартов. В обзор также включено два нерандомизированных сравнительных исследования. Albisinni и соавт. провели небольшое ретроспективное исследование с подбором пар, в котором сравнивали фокальную HIFU и робот-ассистированную РПЭ. Tourinho-Barbosa и соавт. опубликовали результаты ретроспективного когортного исследования, посвященного сравнению фокальной HIFU и фокальной криоаблации у пациентов с локализованным РПЖ низкого и промежуточного риска. Оба исследования имеют низкое качество из-за ретроспективного характера и отсутствия сопоставления данных.

Учитывая отсутствие убедительных сравнительных средне- и долгосрочных онкологических результатов фокальной терапии и радикальных методов (РПЭ или ДЛТ), фокальная терапия остается экспериментальным методом лечения; необходимо провести хорошо спланированные проспективные исследования с описанием стандартизированных показателей [650], прежде чем можно будет дать рекомендации по применению фокальной терапии в рутинной клинической практике [636, 650, 651]. В настоящее время фокальную терапию РПЖ следует предлагать только в рамках клинических или хорошо спланированных проспективных когортных исследований.

6.1.6. Общие рекомендации по активному лечению

Рекомендации	СР
Информируйте пациентов, что ни один из методов лечения не превосходит активное наблюдение по выживаемости	Сильная
ВТ показана пациентам с бессимптомным РПЖ и ожидаемой продолжительностью жизни < 10 лет (по причине сопутствующих заболеваний)	Сильная
Информируйте пациентов, что все методы лечения имеют осложнения	Сильная
Хирургическое лечение	
Необходимо информировать пациентов, что ни один из доступов для РПЭ (открытый, лапароскопический и робот-ассистированный) не имеет преимуществ по функциональным или онкологическим результатам	Слабая
Если показана ТЛД, для оптимального стадирования показана расширенная ТЛД	Сильная
Нервосберегающая РПЭ не показана при высоком риске экстракапсулярного прорастания на основании стадии сТ, группы ISUP, номограмм, мпМРТ	Слабая
Неоадъювантная ГТ перед РПЭ не показана	Сильная
Лучевая терапия	
При радикальном лечении РПЖ методом ЛТ следует использовать ЛТМИ или VMAT	Сильная
Умеренное гипофракционирование с использованием ЛТМИ/VMAT, включая ЛТ под контролем визуализации, показано только тщательно отобранным пациентам с локализованным РПЖ	Сильная
Умеренное гипофракционирование необходимо проводить с соблюдением протоколов исследований с сопоставимыми показателями и токсичности, например, 60 Гр/20 фракций в течение 4 недель или 70 Гр/28 фракций в течение 6 недель	Сильная
Методы активного лечения, кроме радикальной простатэктомии и лучевой терапии	
Криоаблацию и HIFU следует предлагать только в рамках клинических или хорошо спланированных проспективных когортных исследований	Сильная
Фокальную терапию РПЖ следует предлагать только в рамках клинических или хорошо спланированных проспективных когортных исследований	Сильная

6.1.7. Обсуждение вариантов лечения

Тактику лечения необходимо определять во время обсуждения с многопрофильной командой (включая урологов, специалистов по лучевой терапии, онкологов и рентгенологов) всех вариантов, взвешивая вместе с пациентом преимущества и недостатки каждого метода. В следующих подразделах мы будем обсуждать только методы активного лечения, проводимые с целью излечения пациентов.

6.2. Тактика лечения в зависимости от стадии рака предстательной железы

6.2.1. Лечение рака предстательной железы низкого риска

6.2.1.1. Активное наблюдение

Основным риском для пациентов с РПЖ низкого риска является избыточное лечение (см. разделы 6.1.1.2 и 6.1.1.4), вследствие чего им показано активное наблюдение.

6.2.1.1.1. Клинические и патоморфологические критерии отбора для активного наблюдения

Критерии отбора для активного наблюдения ограничены отсутствием проспективных рандомизированных исследований или официальных консенсусов. Вследствие этого рабочая группа EAU-EANMESTRO-ESUR-SIOG по РПЖ провела международное объединенное исследование, включавшее специалистов и пациентов, чтобы разработать консенсус по отсроченному радикальному лечению локализованного РПЖ с охватом всех доменов активного наблюдения (DETECTIVE Study) [7]. Наиболее часто используемые критерии отбора для активного наблюдения включают группу ISUP 1, клиническую стадию T1c или T2a, уровень ПСА < 10 нг/мл и плотность ПСА < 0,15 нг/мл/см^3 [387, 652]. Последний показатель остается противоречивым [652, 653]. Эти критерии поддерживаются консенсусом DETECTIVE. При этом не достигнуто соглашения по максимальному числу положительных биоптатов или проценту поражения столбика, хотя признается, что при стадии T2c или большом размере очагов на мпМРТ не следует включать пациентов в протокол активного наблюдения.

В исследовании DETECTIVE достигнуто соглашение, что активное наблюдение можно также проводить при благоприятных характеристиках РПЖ группы ISUP 2 (уровень ПСА < 10 нг/мл, клиническая стадия ≤ cT2a и небольшое число положительных биоптатов) [7]. В этом случае обязательно проводится контрольная биопсия через 6–12 месяцев для исключения ошибки забора [652,

654], даже если в последующем схема будет изменена [655]. В систематическом обзоре и метаанализе выявлено три клинико-морфологических фактора, связанных с изменением классификации РПЖ: плотность ПСА, более двух положительных биоптатов и афроамериканская раса [656].

В исследовании DETECTIVE также достигнут консенсус, что пациентов с РПЖ группы ISUP 3 не следует включать в протокол активного наблюдения. Кроме того, на предыдущей согласительной конференции было предложено исключать пациентов при наличии одного из следующих критериев: преобладание внутрипротоковой карциномы (включая чистую внутрипротоковую карциному), саркоматоидной карциномы, мелкоклеточной карциномы, экстрапростатическое прорастание или лимфососудистая инвазия на биопсии [657] и периневральная инвазия [658]. Данная позиция поддерживается.

6.2.1.1.2. Биомаркеры

Биомаркеры, включая PCA3 в моче, трансмембранную протеазу, serine 2-TMPRSS2-ERG fusion и изоформы ПСА, выглядят перспективными, как и геномные исследования, проводимые на ткани ПЖ, полученной при биопсии [659–661]. Однако необходимо получить больше данных перед тем, как можно будет рекомендовать эти маркеры в стандартной клинической практике [167].

6.2.1.1.3. Роль методов визуализации при выборе тактики лечения

мпМРТ позволяет выявить подозрительные очаги, что приводит к изменению классификации РПЖ при контрольной биопсии у пациентов, которые включены в протокол активного наблюдения на основании только систематической биопсии [662, 663]. При этом систематическая биопсия сохраняет дополнительную ценность при контрольной биопсии.

В метаанализе оценивали пропорцию пациентов, включенных в протокол активного наблюдения по результатам систематической биопсии, у которых была повышена стадия после контрольной систематической (20%) и прицельной МРТ/УЗИ fusion-биопсии (17%) [664]. У 10% больных стадия была повышена по результатам обеих методик биопсии. Прицельная биопсия позволяет дополнительно повысить стадию у 7% (95% ДИ 5–10%), а систематическая биопсия – у 10% пациентов (95% ДИ 8–14%). Несмотря на то что в анализированных исследованиях использовались различные критерии клинически значимого РПЖ (и повышения стадии), прицельная и систематическая биопсия дополняют друг друга, поскольку оба метода не позволяют выявить значительную часть опухолей, при которых изменяется классификация РПЖ. Комбинация двух методов выглядит наилучшим способом отбора пациентов для продолжения активного наблюдения после контрольной биопсии.

В недавно опубликованном исследовании (ASIST trial) больных, которым проводилось активное наблюдение и планировалась контрольная биопсия, рандомизировали в группу 12-точечной систематической биопсии или прицельной биопсии (по показаниям) в комбинации с систематической биопсией (всего не более 12 точек), чтобы избежать избыточного забора биоптатов в группе МРТ [655]. Первые результаты не показали пользы от дополнительного выполнения прицельной биопсии, однако после наблюдения в течение двух лет использование МРТ перед контрольной биопсией позволяет уменьшить пропорцию пациентов, переходящих на активное лечение (19 и 35%, $p = 0{,}017$), и больных с прогрессированием РПЖ до группы ISUP ≥ 2 (9,9 и 23%, $p = 0{,}048$) [666].

В двух подгруппах пациентов, которым проводилось активное наблюдение, оценивали изменение степени злокачественности при контрольной биопсии через год (сатурационная биопсия из 24 точек и прицельная биопсия под МРТ-наведением из двух точек) [662]. Степень злокачественности изменена у 59% мужчин, которые включены в протокол активного наблюдения по результатам первичной систематической биопсии из 12 точек (93/157), и 19% пациентов (22/116), которым изначально проводилась систематическая биопсия из 12 точек и прицельная биопсия под МРТ-наведением ($p < 0{,}001$).

Согласно консенсусу, достигнутому на согласительной конференции DETECTIVE, если активное наблюдение проводится после комбинированной систематической и прицельной биопсии под МРТ-наведением, контрольная биопсия не показана [7].

6.2.1.1.4. Мониторинг во время активного наблюдения

Стратегия наблюдения основана на периодическом выполнении ПРИ (минимум ежегодно), анализа ПСА (минимум каждые 6 месяцев) и повторной биопсии [7]. Ряд авторов представили данные по периодическому выполнению МРТ, суммированные в обзоре [667]. В целом группа ISUP повысилась с 1 до ≥ 2 после комбинированной биопсии у 30% пациентов (81/269). Изменение группы ISUP наблюдалось у 39% пациентов с увеличением очагов на МРТ и 21% пациентов со стабильными изменениями или их регрессией. В данный обзор не включено последнее исследование, в котором не показано связи между прогрессированием по данным мпМРТ и повышением морфологической

стадии [668]. В литературе представлены крайне ограниченные данные по пациентам, у которых при повторной мпМРТ по-прежнему отсутствуют изменения. В исследование PRIAS было включено 75 пациентов, которым мпМРТ выполнялась исходно, и в 46 случаях (61%) результат был отрицательным. Из них у 12 пациентов (26%) по результатам систематической биопсии через 12 месяцев была изменена классификация РПЖ. У 5 пациентов это было связано с увеличением объема РПЖ группы ISUP 1, а у 7 больных был диагностирован РПЖ группы ISUP 2 [669]. В двух других исследованиях при повторном отрицательном результате МРТ всего у 2% (1/56) [663] и 5% (2/41) пациентов на контрольной биопсии был выявлен РПЖ группы ISUP 2 [668].

Еще меньше данных опубликовано по комбинированной динамической оценке результатов мпМРТ и уровня ПСА с целью определения показаний к повторной биопсии. При использовании мпМРТ и уровня ПСА в качестве единственных показаний для биопсии выявлено всего 14 случаев прогрессирования из 20 (70%) и выполнено 15 дополнительных биопсий, при которых не изменилась классификация РПЖ [670]. Повторная биопсия по протоколу при отсутствии изменений на мпМРТ или повышения уровня ПСА позволила выявить прогрессирование у 6 пациентов из 87 (6,9%). В другом исследовании повторной мпМРТ в рамках протокола активного наблюдения показано, что скорость нарастания ПСА статистически значимо связана с последующим переходом к радикальному лечению у пациентов с отсутствием очагов на МРТ. Время удвоения ПСА является достоверным фактором у больных с наличием очагов на МРТ. Площадь под ROC-кривой для скорости нарастания ПСА у пациентов с отрицательным результатом МРТ составила 0,85 (95% ДИ 0,75–0,94), а для времени удвоения ПСА у больных с положительным результатом МРТ – 0,65 (95% ДИ 0,52–0,78). У пациентов без видимых очагов на первой МРТ пороговый показатель скорости нарастания ПСА 0,5 нг/мл/год имеет чувствительность 89% (8 из 9 случаев) и специфичность 75% для перехода к радикальному лечению.

6.2.1.1.5. Переход к активному лечению

Пациентам проводится активное наблюдение до тех пор, пока они соглашаются с протоколом, ожидаемая продолжительность жизни составляет > 10 лет и не меняются характеристики РПЖ. Примерно у 10% пациентов при продолжении активного наблюдения появляется тревожность [671], по причине которой может быть показано активное лечение [7]. Чаще всего появление сопутствующих заболеваний приводит к смене активного наблюдения на ВТ.

Повышение уровня ПСА (особенно время удвоения ПСА < 3 лет) является менее важным показателем для изменения тактики, учитывая его слабую связь с прогрессированием [672, 673]. По этой причине при повышении уровня ПСА показано дообследование. На согласительной конференции DETECTIVE достигнуто убедительное соглашение, что при изменении уровня ПСА показаны повторная мпМРТ и биопсия. Также достигнут консенсус, что в случае изменения результатов мпМРТ перед решением вопроса об активном лечении необходимо выполнить контрольную биопсию. При этом не достигнуто консенсуса о требуемых изменениях патоморфологических характеристик (степени поражения биоптата или количества положительных биоптатов), при которых необходимо переходить к активному лечению [7].

6.2.1.2. Рекомендации по лечению рака предстательной железы низкого риска

Рекомендации	**СР**
Тактика активного наблюдения	
Показана пациентам без клинических симптомов с ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет	Сильная
Если пациенту перед систематической и прицельной биопсией проводилась мпМРТ, контрольная биопсия не показана	Слабая
Пациентам с внутрипротоковой и крибриформной карциномой активное наблюдение не показано	Сильная
При наличии показаний мпМРТ необходимо выполнять перед контрольной биопсией	Сильная
Контрольная биопсия должна включать систематическую и прицельную биопсию (любые очаги PI-RADS ≥ 3)	Сильная
Уровень ПСА необходимо определять каждые 6 месяцев	Сильная
ПРИ необходимо выполнять каждые 12 месяцев	Сильная
Показания к повторной биопсии включают повышение уровня ПСА, клинические (ПРИ) или рентгенологические признаки прогрессирования (мпМРТ)	Сильная
При отрицательном результате мпМРТ (например, PI-RADS ≤ 2) и низком риске выявления РПЖ (низкая скорость нарастания, большое время удвоения) можно отказаться от биопсии после получения информированного согласия пациента	Слабая

Следует информировать пациентов о возможной необходимости перехода к активному лечению	Сильная
Активное лечение	
РПЭ и ЛТ являются альтернативой активному наблюдению у пациентов, подходящих для радикального лечения, которые соглашаются на баланс между осложнениями и прогрессированием РПЖ	Слабая
ТЛД	
ТЛД не показана (рассчитанный риск поражения ЛУ ≤ 5%)	Сильная
ЛТ	
Низкодозная брахитерапия показана пациентам с РПЖ низкого риска, хорошим показателем шкалы IPSS и объемом ПЖ < 50 см^3, которым не проводилась ТУР ПЖ	Сильная
Показана ЛТМИ с общей дозой 74–80 Гр или с умеренным гипофракционированием (60 Гр/20 фракций в течение 4 недель или 70 Гр/28 фракций в течение 6 недель) без ГТ	Сильная
Другие варианты	
Другие варианты лечения (криоаблацию, HIFU и др.), в том числе фокальную терапию, можно проводить только в рамках клинических или хорошо спланированных проспективных когортных исследований	Сильная

6.2.2. Лечение локализованного рака предстательной железы промежуточного риска

При отсутствии радикального лечения показатели 10- и 15-летней смертности от РПЖ составляют 13 и 19,6% соответственно [674].

6.2.2.1. Активное наблюдение

В исследовании ProtecT у 22% пациентов, рандомизированных в группу активного мониторинга, был РПЖ группы ISUP 1, а у 10% больных уровень ПСА составлял > 10 нг/мл [386]. По мнению Канадской согласительной группы, активное наблюдение допустимо проводить при РПЖ группы ISUP 2 небольшого объема (< 10% паттерна Глисона 4). Эти рекомендации также приняты Американским обществом клинической онкологии (ASCO) [675] и поддержаны на согласительной конференции DETECTIVE [7] для пациентов с уровнем ПСА < 10 нг/мл и небольшим количеством положительных биоптатов. Тем не менее данные не убедительны. Очевидно, что любая пропорция паттерна Глисона 4 в 3 раза повышает риск развития метастазов по сравнению с группой ISUP 1, хотя уровень ПСА до 20 нг/мл может быть приемлемым порогом [654, 676, 677]. Включение мпМРТ и прицельной биопсии позволит улучшить точность стадирования за счет выявления небольших очагов с паттерном по Глисону 4 балла, которые могут быть пропущены при систематической биопсии. Таким образом, следует проявлять осторожность при выборе данной стратегии, особенно при высокой ожидаемой продолжительности жизни.

6.2.2.2. Хирургическое лечение

Необходимо информировать пациентов с локализованным РПЖ промежуточного риска о результатах двух рандомизированных исследований (SPCG-4 и PIVOT), в которых сравнивали позадилонную РПЭ и ВТ. В исследовании SPCG-4 через 18 лет обнаружено статистически значимое снижение смертности по любой причине заболевания (ОР 0,71; 95% ДИ 0,53–0,95), смертности от РПЖ (ОР 0,38; 95% ДИ 0,23–0,62) и частоты отдаленных метастазов (ОР 0,49; 95% ДИ 0,32–0,74) при РПЖ промежуточного риска. В исследовании PIVOT заранее запланированный анализ подгруппы мужчин с РПЖ промежуточного риска показал, что РПЭ статистически значимо снижает 10-летнюю смертность по всем причинам заболевания (ОР 0,69; 95% ДИ 0,49–0,98), но не влияет на 10-летнюю смертность от РПЖ (0,50; 95% ДИ 0,21–1,21). Риск поражения ЛУ при РПЖ промежуточного риска составляет от 3,7 до 20,1% [678]. При РПЖ промежуточного риска рекомендуется проводить расширенную ТЛД, если риск стадии pN+ превышает 5% [427]. В остальных случаях ТЛД можно не выполнять, что подразумевает принятие низкого риска пропуска положительных ЛУ.

6.2.2.3. Лучевая терапия

6.2.2.3.1. Рекомендации по дистанционной лучевой терапии при раке предстательной железы промежуточного риска

Пациентам без противопоказаний к ГТ можно проводить комбинацию ЛТМИ и короткого курса ГТ (4–6 месяцев) [679–681]. Больным с противопоказаниями к ГТ (из-за сопутствующих заболеваний)

или отказывающихся от ГТ (желание сохранить сексуальное здоровье) рекомендуется проводить ЛТМИ или VMAT с эскалацией дозы (76–80 Гр) или комбинацию ЛТМИ или VMAT и брахитерапии (см. раздел 6.2.3.2.3).

6.2.2.3.2. Брахитерапия в режиме монотерапии

Низкодозную брахитерапию можно предлагать очень тщательно отобранным пациентам (группа ISUP 2 и ≤ 33% положительных биоптатов) при условии, что они соответствуют другим критериям. Фракционированная высокодозная брахитерапия показана отдельным больным РПЖ промежуточного риска, хотя их следует информировать, что результаты получены в небольших исследованиях, проведенных в экспертных центрах. Показатели ВСБР составляют более 90%, частота поздних осложнений со стороны органов МПС 3+ степени – < 5% при отсутствии или очень низкой частотой осложнений со стороны ЖКТ 3+ степени [601, 682]. В литературе нет прямых сравнительных данных по ГТ в этих условиях.

6.2.2.4. Другие варианты первичного лечения рака предстательной железы промежуточного риска (экспериментальные методы)

Недавно опубликованы результаты проспективного исследования по фокальной HIFU у пациентов с локализованным РПЖ промежуточного риска [651], но результаты получены в неконтролируемых сериях наблюдений без контрольной группы. В литературе недостаточно убедительных данных по аблации всей железы или фокальной аблации при РПЖ промежуточного риска. Вследствие этого ни воздействие на всю ПЖ, ни фокальная терапия не являются стандартом лечения РПЖ промежуточного риска, и их можно проводить только в рамках клинических исследований [636].

Данные по ГТ в режиме монотерапии при РПЖ промежуточного риска можно косвенно взять из рандомизированного исследования EORTC 30891 [678], в котором сравнивали отсроченную и раннюю ГТ у 985 пациентов с РПЖ стадии T0-4 N0-2 M0. В данном исследовании показано небольшое, но статистически значимое различие в общей выживаемости в пользу ранней ГТ в режиме монотерапии, при отсутствии различий в канцероспецифической выживаемости, прежде всего из-за низкого риска смерти от РПЖ у пациентов с уровнем ПСА < 8 нг/мл. По этой причине ГТ в режиме монотерапии в данной группе больных не является стандартом, даже при наличии противопоказаний к радикальному лечению.

6.2.1.2. Рекомендации по лечению рака предстательной железы низкого риска

Рекомендации	**СР**
Тактика активного наблюдения	
Активное наблюдение показано только тщательно отобранным пациентам (< 10% паттерна Глисона 4) при понимании возможного повышения риска развития метастазов	Слабая
РПЭ	
Показана пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет	Сильная
Нервосберегающая РПЭ показана пациентам с низким риском экстракапсулярного прорастания	Сильная
ТЛД	
ТЛД показана, если рассчитанный риск поражения ЛУ превышает 5%	Сильная
ЛТ	
Низкодозную брахитерапию можно проводить отдельным пациентам с РПЖ промежуточного риска (см. раздел 6.2.3.2.3), которым не выполняли ТУР ПЖ, с хорошим показателем шкалы IPSS и объемом ПЖ < 50 см^3	Сильная
Показана ДЛТ с общей дозой 76–78 Гр или умеренным гипофракционированием (60 Гр/20 фракций в течение 4 недель или 70 Гр/28 фракций в течение 6 недель) в комбинации с коротким курсом неоадъювантной и одновременной ГТ (4–6 месяцев)	Сильная
Если пациенты отказываются от ГТ, необходимо проводить ДЛТ с эскалацией дозы (76–80 Гр) или в комбинации с брахитерапией	Слабая
Другие варианты лечения	
Другие варианты лечения (криоаблацию и HIFU), в том числе фокальную терапию, можно проводить только в рамках клинических или хорошо спланированных проспективных когортных исследований	Сильная
ГТ в режиме монотерапии не показана пациентам с РПЖ промежуточного риска и противопоказаниями к местному лечению, у которых нет клинических проявлений	Слабая

6.2.3. Лечение локализованного рака предстательной железы высокого риска

У пациентов с РПЖ высокого риска повышен риск развития биохимического рецидива, необходимости проведения адъювантной терапии, прогрессирования до метастазов и смерти от РПЖ. Однако не все пациенты группы высокого риска имеют одинаковый плохой прогноз после РПЭ [683]. При отсутствии радикального лечения показатели 10- и 15-летней смертности от РПЖ высокого риска составляют 28,8 и 35,5% соответственно [674]. К настоящему времени не достигнуто консенсуса по оптимальному лечению данной группы больных.

6.2.3.1. Радикальная простатэктомия

При условии, что опухоль не фиксирована к стенке таза или нет инвазии в сфинктер уретры, РПЭ является обоснованным методом лечения отдельных пациентов с опухолями небольшого размера. Пациентам с РПЖ высокого риска во всех случаях необходимо выполнять расширенную ТЛД, поскольку установленный риск поражения ЛУ превышает 5% [427]. Перед РПЭ пациентов следует предупреждать, что она может быть частью мультимодального лечения.

6.2.3.1.1. Группа ISUP 4-5

Частота локализованных опухолей при РПЖ группы ISUP ≥ 4, выявленном на биопсии, составляет 26–31%. Одна из причин выбирать хирургическое лечение – это высокая частота понижения группы ISUP, определенной при биопсии и патоморфологическом исследовании [684]. По данным ряда ретроспективных публикаций, 15-летняя канцероспецифическая выживаемость у пациентов с группой ISUP 5 на биопсии при мультимодальном лечении (адъювантная или спасительная ГТ и/или ЛТ) составляет более 60% [350, 410, 685, 686].

6.2.3.1.2. Уровень ПСА > 20 нг/мл

Согласно результатам исследований пациентов с уровнем ПСА > 20 нг/мл, которым РПЭ проводилась в качестве первого этапа мультимодального лечения, 15-летняя канцероспецифическая выживаемость составляет более 70% [350, 410, 417, 687–689].

6.2.3.1.3. Радикальная простатэктомия при раке предстательной железы стадии cN0 в случае морфологического подтверждения опухолевого поражения (pN1)

Через 15 лет наблюдения показатели канцероспецифической и общей выживаемости у пациентов с РПЖ стадии cN0, у которых при РПЭ выявлено поражение ЛУ (pN1), составляют 45 и 42% [690–696]. Однако эта группа пациентов очень неоднородна, и необходимо проводить индивидуализированное лечение на основании факторов риска (см. раздел 6.2.5.2).

6.2.3.2. Дистанционная лучевая терапия

6.2.3.2.1. Рекомендации по дистанционной лучевой терапии при локализованном раке предстательной железы высокого риска

Высокий риск рецидива за пределами зоны облучения обусловливает необходимость проведения комбинированного лечения, состоящего из ЛТМИ или VMAT с эскалацией дозы и длительного курса ГТ. При определении длительности ГТ необходимо учитывать общее состояние по шкале ВОЗ, сопутствующие заболевания и число неблагоприятных прогностических факторов. Важно понимать, что, по данным ряда исследований, комбинация ДЛТ с коротким курсом ГТ не повышает общую выживаемость при локализованном РПЖ высокого риска [569, 570, 572], поэтому в настоящее время в этой группе рекомендуется длительная ГТ (в течение двух-трех лет).

6.2.3.2.2. Облучение тазовых лимфоузлов при клинической стадии cN0

В литературе отсутствуют убедительные данные о необходимости профилактического облучения тазовых ЛУ, поскольку в рандомизированных исследованиях не подтверждено преимущества у пациентов с РПЖ группы высокого риска (доза облучения 46–50 Гр) [697–699]. В исследовании RTOG 94-13 [572] не показано различий в ВБП у пациентов, которым проводилось облучение всего таза или только ПЖ, но в анализе подгрупп выявлено взаимодействие между ЛТ всего таза и длительностью ГТ. Кроме того, в большинстве исследований по РПЖ высокого риска стандартом лечения было облучение всего таза. Эффективность облучения тазовых ЛУ методом ЛТМИ или VMAT требует дальнейшего изучения в рандомизированных исследованиях, проводимых группой RTOG или UK NCRI. Из-за отсутствия убедительных данных выполнение расширенной ТЛД для определения показаний к ЛТ малого таза (в дополнение к ДЛТ на область ПЖ и длительному курсу ГТ) остается экспериментальным подходом.

6.2.3.2.3. Буст низкодозной брахитерапии

Пациентам с РПЖ промежуточного или высокого риска можно предлагать буст низкодозной брахитерапии с дополнительной ДЛТ и ГТ [700]. В рандомизированном исследовании сравнивали ДЛТ с эскалацией дозы (общая доза 78 Гр) и ДЛТ со стандартной дозой (46 Гр) и бустом низкодозной брахитерапии (планируемая доза 115 Гр) с дополнительным проведением ГТ в течение 12 месяцев у пациентов с РПЖ промежуточного или высокого риска [701]. В группе комбинированной терапии отмечалось повышение пяти- и семилетней ВСБР (89 и 86% соответственно по сравнению с 84 и 75%). При этом также была выше частота поздних осложнений со стороны мочеиспускания 3+ степени (18 и 8%) [702]. Осложнения в основном включали стриктуры уретры и недержание мочи, поэтому необходимо проявлять большую осторожность при планировании лечения.

6.2.3.3. Другие варианты первичного лечения локализованного рака предстательной железы, кроме радикальной простатэктомии и лучевой терапии

В настоящее время отсутствуют данные по другим методам лечения или фокальной терапии при РПЖ высокого риска.

6.2.3.4. Рекомендации по лечению локализованного рака предстательной железы высокого риска

Рекомендации	**СР**
Радикальная простатэктомия	
РПЭ показана отдельным пациентам с локализованным РПЖ высокого риска только в рамках мультимодального лечения.	Сильная
Расширенная ТЛД	
При РПЖ высокого риска показана расширенная ТЛД	Сильная
Во время РПЖ не рекомендуется выполнять исследование замороженных срезов, чтобы определить, продолжать или прекратить операцию	Сильная
Лучевая терапия	
Доза облучения должна составлять 76–78 Гр, в комбинации с длительным курсом ГТ (2–3 года)	Сильная
При локализованном РПЖ высокого риска показана комбинация ДЛТ с буст-дозой брахитерапии (высокодозной или низкодозной), в комбинации с длительным курсом ГТ (2–3 года)	Слабая
Другие методы лечения, кроме РПЭ и ЛТ	
При РПЖ высокого риска не показаны другие варианты лечения, в том числе фокальная терапия	Сильная
При бессимптомном РПЖ не показана ГТ в режиме монотерапии	Сильная

6.2.4. Лечение местнораспространенного рака предстательной железы

В отсутствие убедительных данных нельзя определить стандартное лечение. Наилучшие результаты получены при комбинации местного и системного лечения, при условии согласия пациента и отсутствия противопоказаний к обоим вариантам терапии. В литературе сохраняются противоречия по оптимальному виду местного лечения [703]. В опубликованных рандомизированных контролируемых исследованиях оценивали только ДЛТ.

6.2.4.1. Хирургическое лечение

В литературе описано хирургическое лечение местнораспространенного РПЖ в рамках мультимодальной терапии [684, 704, 705]. Сравнительная онкологическая эффективность РПЭ в рамках мультимодального лечения при местнораспространенном РПЖ по сравнению с ДЛТ в комбинации с ГТ остается неизвестной. В настоящее время проводится набор пациентов в проспективное исследование III фазы (SPCG-15), в котором сравнивают РПЭ (с комбинации с ДЛТ или без нее) и первичную ДЛТ и ГТ у пациентов с местнораспространенным РПЖ (T3) [706]. По данным ретроспективных исследований, 15-летняя канцероспецифическая выживаемость превышает 60%, а 10-летняя общая выживаемость – 75% [682, 684, 704, 705, 707–710]. В когортных исследованиях показатели 10-летней канцероспецифической выживаемости при стадии cT3b-T4 составили более 87%, а общей выживаемости – 65% [711–713]. Показания для РПЭ при всех вышеописанных стадиях подразумевают от-

сутствие клинически определяемого поражения ЛУ (cN0). В случае выявления увеличенных ЛУ во время РПЭ (при предоперационной стадии cN0) не следует останавливать РПЭ, поскольку она дает преимущество в выживаемости. Исследование замороженных срезов в таких случаях не показано [462]. В литературе представлены ограниченные данные по РПЭ у пациентов с опухолевым поражением ЛУ (стадия N+). В исследовании Hsu и соавт. сравнивали результаты лечения 50 пациентов с РПЖ стадии cN+ и 252 больных со стадией pN1, у которых до операции установлена стадия cN0. Стадия cN+ не является статистически значимым прогностическим фактором канцероспецифической смертности [714]. При планировании РПЭ стандартом является расширенная ТЛД.

6.2.4.2. Лучевая терапия при местнораспространенном раке предстательной железы

В рандомизированных исследованиях установлено, что длительная ГТ в комбинации с ДЛТ позволяет улучшать общую выживаемость у пациентов с местнораспространенным РПЖ по сравнению с ДЛТ или ГТ в режиме монотерапии (см. раздел 6.1.3.1.4 и таблицы 6.1.9 и 6.1.10). При РПЖ стадии cN+ или pN+ ЛТ в режиме монотерапии имеет низкую эффективность [574], вследствие чего показана ее комбинация с длительной ГТ. Согласно анализу подгрупп рандомизированного исследования III фазы RTOG 85-31, при среднем периоде наблюдения 6,5 лет у 95 из 173 пациентов с РПЖ стадии pN1 ДЛТ в комбинации с ранней ГТ дает преимущество по пяти- и девятилетним показателям ВБП, которые составили 54 и 10% соответственно по сравнению с 33 и 4% у пациентов, которым проводилась ДЛТ в режиме монотерапии ($p < 0,0001$). По данным многофакторного анализа, комбинированное лечение повышает общую выживаемость [568]. Данные результаты подтверждены в контрольной группе исследования STAMPEDE (ОР 0,48; 95% ДИ 0,29–0,79), хотя оно не было рандомизированным [715].

6.2.4.3. Лечение РПЖ стадии cN1

В систематическом обзоре, включавшем 5 исследований, анализировали лечение РПЖ стадии cN+. Из обзора были исключены исследования, в которых метастазы в ЛУ были выявлены при ТЛД по поводу РПЖ стадии cN0M0, и публикации, включавшие пациентов с РПЖ стадии cM+ [716–721].

Согласно результатам, комбинация местной терапии (ЛТ или РПЭ) и ГТ дает более высокую общую и канцероспецифическую выживаемость, чем ГТ в режиме монотерапии, но ни одно из исследований не было рандомизированным, и в них не было показано превосходства ни одного из двух видов местного лечения.

6.2.4.4. Другие варианты первичного лечения, кроме радикальной простатэктомии и лучевой терапии

6.2.4.4.1. Экспериментальные методы лечения

В настоящее время криоаблация, HIFU и фокальная терапия не показаны для лечения местнораспространенного РПЖ.

6.2.4.4.2. Гормональная терапия в режиме монотерапии

В исследовании EORTC 30891 описано отсроченное лечение местнораспространенного РПЖ [678]. Всего 985 пациентов с РПЖ стадии T0-4 N0-2 M0 рандомизировали в группу ранней ГТ и группу, в которой ГТ проводилась только при появлении клинических симптомов или серьезных осложнений. После медианы наблюдения 12,8 года ОР при сравнении показателей выживаемости составило 1,21 (ДИ 95% 1,05–1,39) в пользу группы ранней ГТ, однако она не оказывала влияния на канцероспецифическую смертность или выживаемость, свободную от симптомов. Это поднимает вопрос о клинической значимости такого незначительного преимущества. При местнораспространенном РПЖ стадии T3-T4 M0 и противопоказаниях к РПЭ или ЛТ ранняя ГТ эффективна только у пациентов с исходным уровнем ПСА > 50 нг/мл и временем удвоения ПСА < 12 месяцев [678, 722] или при наличии симптомов. Медиана интервала от включения в исследование до начала отсроченного лечения составила 7 лет, и 25,6% пациентов умерли до появления необходимости лечения РПЖ.

6.2.4.4.3. Адъювантная гормональная терапия при раке предстательной железы стадии pN1

6.2.4.4.3.1. Адъювантная гормональная терапия в режиме монотерапии

Комбинация РПЭ и ранней адъювантной ГТ при РПЖ стадии pN+ позволяет получить 10-летнюю канцероспецифическую выживаемость 80%. В проспективном рандомизированном исследовании показано, что у пациентов со стадией pN+ после РПЭ ранняя ГТ улучшает общую и канцероспецифическую выживаемость [723, 724]. Однако это исследование включало преимущественно пациентов с большим объемом поражения ЛУ и множеством неблагоприятных характеристик опухоли.

Неизвестно, можно ли экстраполировать его результаты на пациентов с менее обширным поражением ЛУ.

6.2.4.4.3.2 Адъювантная лучевая терапия в комбинации с гормональной терапией при раке предстательной железы стадии pN1

По данным ретроспективного многоцентрового когортного исследования, максимальный местный контроль с облучением ложа ПЖ в адъювантном режиме (в течение 6 месяцев после РПЭ, вне зависимости от уровня ПСА) улучшает результаты у пациентов со стадией pN1 после РПЭ, которые получают непрерывную ГТ. Положительное влияние адъювантной ДЛТ на выживаемость при РПЖ стадии pN1 в большой степени зависит от характеристик опухоли. ДЛТ после РПЭ наиболее эффективна у пациентов с небольшим объемом поражения ЛУ (< 3), группой ISUP 2–5 и стадией pT3-4 или R1, а также у мужчин с 3–4 положительными ЛУ, хотя в других подгруппах различия отсутствуют [725].

В исследовании 2596 пациентов со стадией pN1, получавших ГТ (n = 1663) или ГТ и ДЛТ (n = 906), общая выживаемость была выше в группе комбинированной терапии (ОР = 1,5 по сравнению с ГТ в режиме монотерапии) [728]. В ретроспективном популяционном анализе базы SEER («Наблюдение, эпидемиология и результаты») при добавлении ЛТ к РПЭ получена статистически незначимая тенденция к улучшению общей, но не канцероспецифической выживаемости, хотя в этом исследовании не представлены данные по границам дополнительной ДЛТ [716]. ДЛТ должна включать ложе ПЖ и тазовые ЛУ [725, 729–731]. К настоящему времени не получено данных по адъювантной ДЛТ без добавления ГТ.

6.2.4.5. Рекомендации по лечению местнораспространенного рака предстательной железы

Рекомендации	**СР**
Радикальная простатэктомия	
РПЭ показана тщательно отобранным пациентам с местнораспространенным РПЖ (cT3b-T4 N0 или любая T N1) только в рамках мультимодального лечения	Сильная
Расширенная ТЛД	
При РПЖ высокого риска показана расширенная ТЛД	Сильная
Лучевая терапия	
При местнораспространенном РПЖ стадии N0 показана ДЛТ в комбинации с длительным курсом ГТ	Сильная
Показана длительная ГТ в течение не менее чем двух лет	Слабая
Другие методы лечения, кроме РПЭ и ЛТ	
При РПЖ высокого риска не показаны другие варианты лечения, в том числе фокальная терапия	Сильная
ГТ в режиме монотерапии показана пациентам, которые отказываются или которым нельзя провести местное лечение при времени удвоения ПСА < 12 месяцев, уровне ПСА < 50 нг/мл, низкодифференцированном РПЖ или местных симптомах, связанных с ростом опухоли	Сильная
Пациентам с РПЖ стадии cN1 показано местное лечение (РПЭ или ДЛТ) в комбинации с длительной ГТ	Слабая

6.2.5. Терапия после радикальной простатэктомии

6.2.5.1. Введение

По определению адъювантная терапия проводится после первичного лечения для снижения риска рецидива. Определяемый уровень ПСА после РПЭ свидетельствует о сохранении опухолевых клеток (см. раздел 6.2.6). Вся информация, представленная ниже, относится к пациентам с неопределяемым уровнем ПСА после РПЭ.

6.2.5.2. Факторы риска рецидива

Группа ISUP ≥ 2 и стадия pT3N0 после РПЭ из-за положительного края (наибольшее влияние), разрыва капсулы и/или инвазии в семенные пузырьки являются факторами риска рецидива, частота которого достигает 50% в течение 5 лет [732]. Вне зависимости от стадии pT число удаленных ЛУ [733–740], объем опухоли в ЛУ и перфорация капсулы ЛУ являются прогностическими факторами раннего рецидива после РПЭ у пациентов со стадией pN+ [741]. Плотность ЛУ (определяется как процент положительных ЛУ от общего числа проанализированных/удаленных ЛУ) более 20% свя-

зана с неблагоприятным прогнозом [742]. Наконец, важным прогностическим фактором рецидива является число пораженных ЛУ [735, 736, 743] с пороговым значением менее трех ЛУ при выполнении расширенной ТЛД [425, 735, 743]. Необходимо получить проспективные данные для определения точного порогового значения.

6.2.5.3. Ранняя (адъювантная) дистанционная лучевая терапия после радикальной простатэктомии (стадия cN0 или pN0)

В четырех проспективных рандомизированных исследованиях оценивали роль ранней послеоперационной ДЛТ (табл. 6.2.5.1). В них показана эффективность адъювантной ДЛТ (конечной точкой был биохимический рецидив) у пациентов с РПЖ высокого риска (стадия pT2/T3 с положительным хирургическим краем и индексом Глисона 8–10 баллов) после РПЭ (табл. 6.2.5.1). В исследовании ARO 96-02 рецидив в течение 10 лет развился у 80% пациентов с РПЖ стадии pT3/R1/индексом Глисона 8–10 баллов, рандомизированных в группу наблюдения. Необходимо подчеркнуть, что только в исследовании ARO 96-02 критерием включения был неопределяемый уровень ПСА, что является важным ограничением при интерпретации, поскольку при определяемом уровне ПСА ЛТ является спасительной, а не адъювантной [744]. Таким образом, пациентам с повышенным риском развития местного рецидива, у которых уровень ПСА составляет < 0,1 нг/мл, при получении информированного согласия можно предлагать два варианта лечения:

- раннюю ДЛТ зоны операции [744–746] после восстановления функции мочеиспускания, в течение 6 месяцев после РПЭ;
- наблюдение с выполнением спасительной ЛТ до того, как уровень ПСА превысит 0,5 нг/мл [747, 748] (см. раздел 6.3.5.1 по спасительной ДЛТ).

Таблица 6.2.5.1. Обзор четырех рандомизированных исследований по адъювантной ЛТ ложа ПЖ после РПЭ* (без ГТ)

Исследование	Число пациентов	Критерии включения	Рандомизация	Критерии биохимического рецидива, нг/мл)	Медиана наблюдения, мес.	ВСБР	Общая выживаемость
SWOG 8794, 2009 [744]	431	pT3 cN0 ± положительный хирургический край	60–64 Гр и наблюдение	> 0,4	152	10 лет: 53% и 30% (p < 0,05)	10 лет: 74% и 66%, медиана времени: 15,2 и 13,3 года (p = 0,023)
EORTC 22911, 2012 [745]	1005	pT3 ± положительный хирургический край pN0 pT2 ± положительный хирургический край pN0	60 Гр и наблюдение	> 0,2	127	10 лет: 60,6% и 41%(p < 0,001)	81% и 77% (статистически незначимо)
ARO 96-02, 2014 [746]	388	pT3 ± положительный хирургический край pN0 Неопределяемый уровень ПСА после РПЭ	60 Гр и наблюдение	> 0,05 + подтверждение	112	10 лет: 56% и 35%(p = 0,0001)	10 лет: 82% и 86% (статистически незначимо)
FinnProstate Group 2019 [749]	250	pT2, положительный хирургический край/pT3a	66,6 Гр и наблюдение (+спасительная ЛТ)	> 0,4 (при двух последовательных измерениях)	112 и 103 (осталось живых пациентов)	10 лет: 82% и 61% (p = 0,001)	10 лет: 92% и 87% (статистически незначимо)

** См. раздел 6.3.5 по отсроченной (спасительной) ДЛТ после РПЭ*

Предварительные результаты исследований RAVES и RADICALS, а также метаанализа, объединяющего все описанные результаты, свидетельствуют о том, что спасительная и адъювантная ЛТ дают аналогичные показатели безрецидивной выживаемости [750–752]. Чтобы сделать окончательные выводы, необходимо проанализировать полный вариант публикаций. До этого момента адъювантная ЛТ остается рекомендованным подходом для тщательно отобранных пациентов с несколькими характеристиками высокого риска, например стадией pT3/R1/индексом Глисона 8–10 баллов.

6.2.5.4. Адъювантная гормональная терапия

6.2.5.4.1. Адъювантная гормональная терапия при раке предстательной железы стадии pN0

Адъювантная ГТ бикалутамидом 150 мг не улучшает ВБП при локализованном РПЖ после РПЭ в отличие от местнораспространенного РПЖ, когда ее проводят в адъювантном режиме после ЛТ. Тем не менее ГТ не улучшает общую выживаемость [753]. В систематическом обзоре показано возможное преимущество адъювантной ГТ в отношении ВБП, но отсутствие влияния на общую выживаемость [522].

6.2.5.5. Адъювантная химиотерапия

Исследование TAX3501, в котором сравнивали лейпролид (18 месяцев) ± доцетаксел (6 циклов) у пациентов с РПЖ высокого риска после РПЭ, было закрыто преждевременно в связи с плохим набором пациентов. В рандомизированном исследовании III фазы, в котором сравнивали адъювантную химиотерапию (ХТ) доцетакселом и наблюдение после РПЭ, выполненной по поводу местнораспространенного РПЖ, не выявлено различий по онкологическим показателям [754]. Адъювантную ХТ после РПЭ следует проводить только в рамках клинических исследований [755].

6.2.5.6. Рекомендации по адъювантной терапии после радикальной простатэктомии

Рекомендации	**СР**
При стадии pN0 адъювантная ГТ не показана	Сильная
Тщательно отобранным пациентам показана ЛТ на область ложа ПЖ	Сильная
При РПЖ стадии pN+ после расширенной ТЛД можно предлагать три варианта лечения в зависимости от характера поражения ЛУ: 1. Только адъювантная ГТ. 2. Адъювантная ГТ с дополнительной ЛТ. 3. ВТ можно предлагать пациентам при микроскопическом поражении ≤ 2 ЛУ, выявленном при расширенной ТЛД, уровне ПСА < 0,1 нг/мл и отсутствии экстранодального прорастания.	Слабая

6.2.5.7. Рекомендации по нерадикальному или паллиативному лечению рака предстательной железы

Рекомендации	**УД**	**СР**
ВТ при локализованном РПЖ		
ВТ показана пациентам с бессимптомным РПЖ при наличии противопоказаний к местному радикальному лечению или низкой ожидаемой продолжительностью жизни	1b	Сильная
ВТ при местнораспространенном РПЖ		
Пациентам с РПЖ стадии M0 без клинических проявлений со временем удвоения ПСА > 12 месяцев, уровнем ПСА < 50 нг/мл и высокодифференцированным РПЖ, которые отказываются или которым нельзя провести местное лечение, показана отсроченная ГТ в режиме монотерапии	1b	Слабая

6.2.6. Стабильно определяемый уровень ПСА после радикальной простатэктомии

6.2.6.1. Введение

У 5–20% пациентов после РПЭ уровень ПСА продолжает определяться или остается стабильным (в большинстве исследований критерием был уровень ПСА ≥ 0,1 нг/мл через 4–8 недель) [756, 757], что может быть связано с сохранением резидуальной опухолевой или доброкачественной ткани ПЖ и наличием метастазов на момент выполнения операции.

6.2.6.2. Динамика определяемого уровня ПСА после радикальной простатэктомии

В ряде исследований (см. табл. 6.2.6.1) показано, что стабильно определяемый уровень ПСА после РПЭ связано с более распространенным процессом (положительный хирургический край, стадия ≥ pT3a, поражение ЛУ и/или группа ISUP после операции ≥ 3) и неблагоприятным прогнозом. Хотя раньше пороговый показатель составлял ≥ 0,1 нг/мл, повышение чувствительности анализа позволяет определить намного более низкий уровень ПСА.

Moreira и соавт. показали, что стабильно определяемый уровень ПСА выше 0,03 нг/мл в течение 6 месяцев после РПЭ связано с повышением риска биохимического рецидива и летального исхода [758, 759]. В большинстве исследований порог ПСА составлял ≥ 0,1 нг/мл, и по нему опубликовано значительно больше отдаленных результатов.

Прогностические факторы стабильно определяемого уровня ПСА включают высокий ИМТ, высокий исходный уровень ПСА и группу ISUP ≥ 3 [759]. В таких случаях показатели одно- и пятилетней ВСБР составляют 68 и 36% соответственно по сравнению с 95 и 72% у больных, у которых ПСА после РПЭ был неопределяемым [758]. Показатели 10-летней общей выживаемости у пациентов со стабильно определяемым и неопределяемым уровнем ПСА после РПЭ составляют 63 и 80%. По данным исследования Ploussard и соавт., биохимический рецидив развился примерно у 74% больных со стабильно определяемым уровнем ПСА после РПЭ [756]. Spratt и соавт. подтвердили, что определяемый уровень ПСА является одним из наиболее неблагоприятных прогностических факторов для онкологических показателей [760]. ЛТ проводилась до выявления метастазов 95% из 150 пациентов со стабильно определяемым уровнем ПСА. При многофакторном анализе показано, что стабильно определяемый уровень ПСА связан с 4-кратным повышением риска развития метастазов после РПЭ. Кроме того, в исследовании Preisser и соавт. показано, что стабильно определяемый уровень ПСА является прогностическим фактором повышения риска метастазов и смерти [761]. Через 15 лет после РПЭ показатели выживаемости без метастазов, общей и канцероспецифической выживаемости составили 53,0 и 93,2% ($p < 0,001$), 64,7 и 81,2% ($p < 0,001$) и 75,5 и 96,2% ($p < 0,001$) при стабильно определяемом и неопределяемом уровне ПСА соответственно. Медиана наблюдения пациентов с неопределяемым уровнем ПСА составила 61,8 месяца, а больных стабильно определяемым уровнем – 46,4 месяца. По данным многофакторного регрессионного анализа Кокса, стабильно определяемый уровень ПСА является независимым прогностическим фактором развития метастазов (ОР 3,59, $p < 0,001$), смерти по любой причине заболевания (ОР 1,86, $p < 0,001$) и смерти от РПЖ (ОР 3,15, $p < 0,001$).

Однако не у всех пациентов со стабильно определяемым уровнем ПСА после РПЭ развивается рецидив РПЖ. Xiang показал, что пятилетняя ВСБР у пациентов с уровнем ПСА от 0,1 до ≤ 0,2 нг/мл через 6–8 недель после РПЭ составляет 50% [762].

Rogers и соавт. оценивали клинические показатели у 160 пациентов со стабильно определяемым уровнем ПСА после РПЭ [763]. Ни в одном из случаев не проводилась адъювантная терапия до выявления метастазов. У 38% больных не было признаков метастазов в течение 7 лет и более, а у 32% пациентов метастазы развились в течение трех лет. Следует отметить, что у значительной части пациентов был РПЖ низкого риска. По данным многофакторного анализа, динамика нарастания ПСА после РПЭ (рассчитывается с использованием уровней ПСА с 3-й по 12-й месяцы) и морфологическая стадия ISUP связаны с развитием отдаленных метастазов.

Таблица 6.2.6.1. Исследования пациентов с сохранением определяемого уровня ПСА после радикальной простатэктомии

Автор	Популяция	n	Критерии определяемого уровня ПСА	Лечение	Результат	Другие подробности/ комментарии
Ploussard и соавт., J Urol 2013 [632]	496 пациентов со стадией pN0 и сохранением определяемого уровня ПСА 14 центров 1998–2011					
Moreira и соавт., BJUI 2009 [635]	901 пациент из базы данных Shared Equal Access Regional Cancer Hospital (SEARCH) 2001–2008	230 (8 со стадией pN1)	Надир ПСА ≥ 0,03	Нет данных по ЛТ	Повышенный риск биохимического рецидива после РПЭ	По сравнению с пациентами с неопределяемым уровнем ПСА риск биохимического рецидива был повышен при надире ПСА 0,03 (ОР 3,88, p < 0,001), 0,04 (ОР 4,87, p < 0,001), 0,05–0,09 (ОР 12,69, p < 0,001), 0,1–0,19 (ОР 13,17, p < 0,001), и 0,2 нг/мл (ОР 13,23, p < 0,001), а при надире ПСА 0,01 (ОР 1,36, p = 0,400) и 0,02 нг/мл (ОР 1,64, p = 0,180) риск не увеличивался
Moreira и соавт., J Urol 2009 [634]	1156 пациентов из базы данных Shared Equal Access Regional Cancer Hospital (SEARCH) После 1997 г.	291 (10 со стадией pN1)	Уровень ПСА > 0,03 нг/мл через 6 месяцев	Нет данных по ЛТ	Повышенный риск биохимического рецидива и смерти по всем причинам заболевания	Медиана наблюдения 48 месяцев У пациентов с сохранением определяемого уровня ПСА одно- и пятилетняя ВСБР составила 68 и 36%, что статистически значимо ниже, чем у пациентов с неопределяемым уровнем ПСА (95 и 72% соответственно). 10-летняя общая выживаемость у пациентов с определяемым и неопределяемым уровнем ПСА составила 63 и 80%. Независимые прогностические факторы биохимического рецидива при сохранении определяемого уровня ПСА включают высокий надир ПСА (ОР 2,19, p < 0,001), положительный хирургический край (ОР 1,75, p = 0,022) и высокую группу ISUP после РПЭ (4–5 и 1, ОР 2,40, p = 0,026). Независимые прогностические факторы общей смертности включают высокий надир ПСА (ОР 1,46, p 0,013) и инвазию в семенные пузырьки (ОР 3,15, p = 0,047)
Rogers и соавт., Cancer 2004 [639]	224 пациента Один центр (клиника Джона Хопкинса) 1989–2002	180 пациентов (58 со стадией pN1)	Уровень ПСА ≥ 0,1 нг/мл через 3 месяца	Лечение не проводилось до выявления метастазов	3-, 5- и 10-летняя выживаемость без метастазов составила 68, 49 и 22% соответственно	Средний период наблюдения составил 5,3 года. У 75 пациентов (47%) развились отдаленные метастазы после РПЭ (медиана времени 5,0 года, от 0,5 до 13 лет). Динамика нарастания ПСА в течение 3–12 месяцев после РПЭ при пороговом значении ≥ 0,05 нг/мл является независимым прогностическим фактором выживаемости без метастазов (ОР 2,9, p < 0,01)

6.2.6.3. Методы визуализации у пациентов со стабильно определяемым уровнем ПСА после радикальной простатэктомии

При уровне ПСА < 2 нг/мл стандартные методы визуализации, включая остеосцинтиграфию и МРТ, имеют низкую чувствительность. В то же время ПЭТ/КТ с ПСМА позволяет выявить резидуальную опухоль при уровне ПСА 0,2–0,5, 0,5–1,0, 1–2 и ≥ 2 нг/мл в 15–58, 25–73, 69–100 и 71–100% случаев соответственно [325, 764–768], что позволяет планировать спасительную ЛТ [769]. На основании этих данных Schmidt-Hegemann и соавт. оценивали 129 пациентов со стабильно определяемым уровнем ПСА (52%) или биохимическим рецидивом (48%) после РПЭ [770]. Примечательно, что у пациентов со стабильно определяемым уровнем ПСА значительно чаще выявлялось поражение ЛУ на ПЭТ/КТ с ПСМА, чем при биохимическом рецидиве. В настоящее время по-прежнему не определена оптимальная тактика лечения при выявлении метастазов на ПЭТ/КТ с ПСМА.

6.2.6.4. Влияние послеоперационной лучевой и/или гормональной терапии у пациентов со стабильно определяемым уровнем ПСА

Преимущество спасительной ЛТ у пациентов со стабильно определяемым уровнем ПСА остается недоказанным ввиду отсутствия рандомизированных исследований, однако ее эффективность вероятно ниже, чем при биохимическом рецидиве.

Wiegel и соавт. [757] показали, что у пациентов со стабильно определяемым уровнем ПСА после РПЭ хуже онкологические показатели после спасительной ЛТ на ложе ПЖ по сравнению с больными, у которых ПСА становится неопределяемым (10-летняя выживаемость без метастазов составила 67 и 83%, а общая выживаемость – 68 и 84% соответственно). Preisser и соавт. [761] сравнивали онкологические результаты у пациентов со стабильно определяемым уровнем ПСА, которым проводилась спасительная ЛТ или наблюдение. После псевдорандомизации в отношении 1:1 показатели 10-летней общей выживаемости составили 86,6 и 72,6% для всей когорты (p < 0,01), у пациентов с положительным хирургическим краем – 86,3 и 60,0% (p = 0,02), при стадии pT3b – 77,8 и 49,0% (p < 0,001), при РПЖ группы ISUP 1 – 79,3 и 55,8% (p < 0,01), а при стадии pN1 – 87,4 и 50,5% (p < 0,01) соответственно. Кроме того, 10-летняя канцероспецифическая выживаемость после РПЭ во всей когорте составила 93,7% по сравнению с 81,6% (p < 0,01), у пациентов с положительным хирургическим краем – 90,8 и 69,7% (p = 0,04), при стадии pT3b – 82,7 и 55,3% (p < 0,01), при РПЖ группы ISUP 1 – 85,4 и 69,7% (p < 0,01), а при стадии pN1 – 96,2 и 55,8% (p < 0,01) соответственно. При многофакторном анализе после псевдорандомизации в отношении 1:1 показано, что спасительная ЛТ снижает риск смерти по любой причине заболевания (ОР 0,42, p = 0,02) и от РПЖ (ОР 0,29, p = 0,03). Показатели выживаемости у пациентов со стабильно определяемым уровнем ПСА свидетельствуют об эффективности спасительной ЛТ, хотя она ниже, чем при биохимическом рецидиве.

Согласно результатам различных исследований [757, 771–775], уровень ПСА до ЛТ, группа ISUP ≥ 4 и стадия T3b являются неблагоприятными прогностическими факторами. По данным Fossati и соавт., ЛТ эффективна только у пациентов со стабильно определяемым уровнем ПСА и РПЖ группы ISUP ≤ 3 [776], хотя эти результаты противоречат исследованию Preisser и соавт. [761]. В настоящее время нельзя дать окончательные рекомендации по лечению.

Добавление ГТ может улучшать выживаемость без прогрессирования [771]. Choo и соавт. изучали эффективность ГТ в течение двух лет в дополнение к ранней ЛТ на ложе ПЖ у пациентов с морфологической стадией T3 (pT3) и/или положительным хирургическим краем после РПЭ [771]. У 39 из 78 пациентов был стабильно определяемый уровень ПСА. Показатели пяти- и семилетней безрецидивной выживаемости составили 85 и 68% соответственно, что превосходит показатели пятилетней выживаемости без прогрессирования (74 и 61%) в группах послеоперационной ЛТ исследований EORTC и SWOG соответственно, в которые включали пациентов с неопределяемым уровнем ПСА после РПЭ [744, 745]. В исследованиях EORTC и SWOG уровень ПСА был стабильно определяемым у 50 и 12% больных.

В проспективном рандомизированном исследовании ARO 96-02 74 пациентам со стабильно определяемым уровнем ПСА (20%) (группа C) проводилась ранняя спасительная ЛТ с дозой облучения 66 Гр. Показатели 10-летней выживаемости без клинического рецидива составили 63% [757]. В исследовании GETUG-22 сравнивали ЛТ в режиме монотерапии и в комбинации с коротким курсом ГТ у больных со стабильно определяемым уровнем ПСА после РПЭ (0,2–2,0 нг/мл). Результаты свидетельствуют о хорошей переносимости комбинированного лечения. Онкологические показатели еще не опубликованы [777].

6.2.6.5. Заключение

Согласно доступным данным, у пациентов со стабильно определяемым уровнем ПСА после РПЭ эффективна ранняя агрессивная мультимодальная терапия, однако ввиду отсутствия проспективных рандомизированных исследований трудно дать убедительные рекомендации.

6.2.6.6. Рекомендации по ведению пациентов с сохранением определяемого уровня ПСА после радикальной простатэктомии

Рекомендации	**СР**
При уровне ПСА > 0,2 нг/мл после РПЭ показано выполнение ПЭТ/КТ с PSMA для исключения отдаленных метастазов	Слабая
При отсутствии отдаленных метастазов показана спасительная ЛТ в комбинации с ГТ	Слабая

6.3. Лечение пациентов с биохимическим рецидивом после радикального лечения

В этой главе не обсуждается стратегия наблюдения; она описана в главе 7.

6.3.1. Введение

Биохимический рецидив развивается у 27–53% пациентов, которым проводится ЛТ и РПЭ. Хотя повышение уровня ПСА, как правило, предшествует развитию метастазов и смерти от РПЖ, необходимо информировать пациентов о том, что после биохимического рецидива заболевание может протекать длительно, а повышение уровня ПСА не всегда сопровождается развитием метастазов. При лечении биохимического рецидива врачи встречают различные проблемы. Им необходимо отсрочить развитие метастазов и смерть от РПЖ, стараясь при этом избежать перелечивания больных, у которых РПЖ не повлияет на общую выживаемость или качество жизни. Необходимо подчеркнуть, что рекомендации по лечению этой группы пациентов должны быть согласованы с многопрофильной командой.

6.3.2. Определение клинически значимого биохимического рецидива

Пороговый уровень ПСА, при котором диагностируется рецидив, зависит от проведенного лечения. У пациентов с биохимическим рецидивом после РПЭ и ЛТ риск развития симптоматических метастазов отличается и зависит от других параметров, включая уровень ПСА. По этой причине при сравнении различных методов лечения необходимо оценивать конечные точки, связанные с биохимическим рецидивом.

Пороговый показатель ПСА, который позволяет наиболее точно прогнозировать развитие метастазов после РПЭ, составляет > 0,4 нг/мл и выше [778–780]. При использовании ультрачувствительного анализа намного более низкий уровень ПСА может вызвать опасения у пациентов. Критерием биохимического рецидива после ЛТ с краткосрочной ГТ или без нее, согласно конференции RTOG-ASTRO Phoenix, является повышение уровня ПСА ≥ 2 нг/мл выше надира независимо от его уровня (точность > 80%) [781].

К настоящему времени не определен четкий пороговый уровень ПСА после HIFU или криоаблации, который позволяет прогнозировать клиническое прогрессирование или выживаемость. По этой причине невозможно дать рекомендации по допустимому порогу ПСА после альтернативных вариантов местного лечения [782].

6.3.3. Естественное течение биохимического рецидива

После выявления биохимического рецидива большое значение имеет дифференцирование местного и отдаленного рецидива. В систематическом обзоре и метаанализе оценивали влияние биохимического рецидива на «жесткие» конечные точки. Авторы пришли к выводу, что биохимический рецидив связан с увеличением частоты развития метастазов, канцероспецифической и общей смертности [782]. Следует отметить сильные различия в размере эффекта биохимического рецидива в качестве фактора риска летального исхода. После первичной РПЭ его влияние варьирует от ОР 1,03 (95% ДИ 1,004–1,06) до ОР 2,32 (95% ДИ 1,45–3,71) [783, 784]. После первичной ЛТ показатели общей выживаемости через 8–10 лет наблюдения снижаются примерно на 20%, даже у пациентов с минимальными сопутствующими заболеваниями [785, 786]. В разных публикациях имеются сильные различия в размере эффекта биохимического рецидива, и он повышает риск летального исхода лишь в отдельных подгруппах больных.

Исходные клинические и морфологические факторы (стадия T, уровень ПСА, группа ISUP) и кинетика уровня ПСА (время удвоения и интервал до биохимического рецидива) позволяют прогнозировать риск развития метастазов и канцероспецифическую смертность. Данный вопрос изучался в систематическом обзоре [782].

Для пациентов с биохимическим рецидивом после РПЭ возможны следующие варианты и связанные с ними прогностические факторы:

- отдаленные метастазы: положительный хирургический край, высокая группа ISUP после операции, высокая категория pT, короткое время удвоения ПСА, высокий уровень ПСА перед спасительной ЛТ;
- канцероспецифическая смертность: высокая группа ISUP после операции, короткий интервал до биохимического рецидива (по критериям исследователя), короткое время удвоения ПСА;
- общая смертность: высокая группа ISUP после операции, короткий интервал до биохимического рецидива, короткое время удвоения ПСА.

Для пациентов с биохимическим рецидивом после ЛТ возможны следующие варианты:

- отдаленные метастазы: высокая группа ISUP на биопсии, высокая стадия cT, короткий интервал до биохимического рецидива;
- канцероспецифическая смертность: короткий интервал до биохимического рецидива;
- общая смертность: возраст, высокая группа ISUP на биопсии, короткий интервал до биохимического рецидива, высокий исходный уровень ПСА.

Согласно результатам метаанализа, необходимо стратифицировать пациентов в группу низкого риска (время удвоения ПСА > 1 года и группа ISUP после операции < 4; интервал до биохимического рецидива > 18 месяцев и группа ISUP на биопсии < 4 для ЛТ) или группу высокого риска биохимического рецидива по критериям ЕАУ (время удвоения ПСА < 1 года и группа ISUP после операции 4–5, интервал до биохимического рецидива < 18 месяцев или группа ISUP на биопсии 4–5 для ЛТ), поскольку не все пациенты с биохимическим рецидивом имеют одинаковый прогноз. В европейской когорте валидирована стратификация пациентов с биохимическим рецидивом в группу низкого риска ЕАУ и группу высокого риска [787].

6.3.4. Роль методов визуализации при биохимическом рецидиве

Методы визуализации имеют значение только в том случае, если результаты могут повлиять на тактику лечения и улучшить результаты. К настоящему времени получено недостаточно данных по онкологическим показателям в зависимости от результатов методов визуализации при рецидиве.

6.3.4.1. Оценка наличия метастазов

6.3.4.1.1. Остеосцинтиграфия и КТ органов брюшной полости и малого таза

Поскольку биохимический рецидив после РПЭ или ЛТ предшествует появлению симптоматических метастазов в среднем на 7–8 лет [737, 788], методы визуализации (остеосцинтиграфия и КТ органов брюшной полости и малого таза) у бессимптомных пациентов имеют низкую диагностическую ценность [789]. У мужчин с биохимическим рецидивом после ЛТ вероятность положительного результата остеосцинтиграфии при уровне ПСА < 7 нг/мл составляет < 5% [790, 791].

Вероятность положительного результата КТ у пациентов с биохимическим рецидивом после РПЭ составляет всего 11–14% [790]. У 132 мужчин с биохимическим рецидивом после РПЭ средний уровень ПСА и скорость нарастания ПСА, коррелировавшие с положительным результатом КТ, составили 27,4 и 1,8 нг/мл в месяц соответственно [792].

6.3.4.1.2. ПЭТ/КТ с холином

По данным двух метаанализов, комбинированные показатели чувствительности и специфичности ПЭТ/КТ с холином для всех локализаций рецидива у пациентов с биохимическим рецидивом составляют 86–89 и 89–93% соответственно [793, 794].

ПЭТ/КТ с С-холином позволяет определять множественные метастазы в костях у пациентов, у которых на остеосцинтиграфии выявлен один очаг [795], и метод дает положительный результат у 15% больных с биохимическим рецидивом после РПЭ и отрицательным результатом остеосцинтиграфии [796]. Специфичность ПЭТ/КТ выше, а частота ложноположительных и неопределенных результатов – ниже, чем у остеосцинтиграфии [330]. Относительно низкая чувствительность метода ПЭТ/КТ ограничивает возможность выявления метастазов в ЛУ (см. раздел 5.3.2.2). Чувствительность ПЭТ/КТ с холином или ацетатом сильно коррелирует с уровнем и скоростью нарастания ПСА [337, 797, 798]. У пациентов с биохимическим рецидивом после РПЭ показатели выявления опухоли на ПЭТ/КТ составляют всего 5–24% при уровне ПСА < 1 нг/мл, но повышаются до 67–100% при более высоком уровне ПСА (> 5 нг/мл). Несмотря на эти ограничения, ПЭТ/КТ с холином или ацетатом позволяет изменить тактику лечения у 18–48% пациентов с биохимическим рецидивом после первичного лечения [799–801].

ПЭТ/КТ с холином необходимо рекомендовать только пациентам, у которых нет противопоказаний к спасительному местному лечению. Чувствительность метода в значительной степени зависит от уровня и кинетики ПСА [673] и при низком уровне ПСА не достигает клинически значимых показателей [798]. Оптимальный порог уровня ПСА после РПЭ для проведения ПЭТ/КТ составляет 1–2 нг/мл [798].

6.3.4.1.3. ПЭТ с 18F-фторидом и ПЭТ/КТ

Чувствительность ПЭТ и ПЭТ/КТ с 18F-фторидом в выявлении костных метастазов выше, чем у остеосцинтиграфии [802]. Тем не менее 18F-фторид не относится к опухоль-специфичным препаратам и не позволяет оценить метастазы в мягких тканях [803].

6.3.4.1.4. ПЭТ/КТ с флуцикловином

ПЭТ/КТ с 18F-флуцикловином несколько превосходит по чувствительности ПЭТ/КТ с холином в выявлении очагов при биохимическом рецидиве [804]. В многоцентровом исследовании, включавшем смешанную популяцию из 596 пациентов с биохимическим рецидивом (33,3% после РПЭ, 59,5% после ЛТ ± РПЭ, 7,1% после других методов лечения), общая частота выявления для ПЭТ/КТ с флуцикловином составила 67,7%, а чувствительность – 62,7% (95% ДИ 56–69%); в 38,7% случаев был визуализирован местный рецидив, а у 9% – рецидив в ЛУ или костях [680]. Как и в случае с ПЭТ/КТ с холином, чувствительность ПЭТ/КТ с флуцикловином зависит от уровня ПСА; при уровне < 1 нг/мл показатели составляет менее 50%.

Следует отметить, что 18F-флуцикловин одобрен в США и Европе и поэтому в настоящее время является единственным широкодоступным маркером, специфичным для РПЖ.

6.3.4.1.5. ПЭТ/КТ с ПСМА

Метод обладает хорошим потенциалом у пациентов с биохимическим рецидивом, хотя большинство исследований имели ретроспективный характер. В крупных исследованиях обновлены прогностические факторы положительного результата ПЭТ/КТ с 68GA-ПСМА при рецидивном РПЖ [325]. При уровне ПСА 0–0,19, 0,2–0,49, 0,5–0,99, 1–1,99 и ≥ 2 нг/мл показатели выявления составили 33% (95% ДИ 16–51), 45% (95% ДИ 39–52), 59% (95% ДИ 50–68), 75% (95% ДИ 66–84) и 95% (95% ДИ 92–97) соответственно. Индекс Глисона не является сильным прогностическим фактором положительного результата ПЭТ/КТ с 68GA-ПСМА. Частота положительного результата в ложе ПЖ после РПЭ и ЛТ отличается (22 и 52% соответственно). При анализе по очагам показана высокая чувствительность (75%) и специфичность (99%) метода.

ПЭТ/КТ с ПСМА превосходит по чувствительности ПЭТ/КТ с холином, особенно при уровне ПСА < 1 нг/мл [806, 807]. По данным проспективного исследования, ПЭТ/КТ с ПСМА позволила определить локализацию рецидива у 59 пациентов из 88 (67%) [808]. Чувствительность ПЭТ/КТ зависит от скорости нарастания ПСА [325, 765].

В проспективном многоцентровом исследовании, включавшем 323 пациента с биохимическим рецидивом, тактика лечения после ПЭТ/КТ с ПСМА изменилась в 62% случаев по сравнению с результатами стандартных методов. Это связано со снижением числа больных с неизвестной локализацией рецидива (77 и 19%, p < 0,001) и увеличением числа пациентов с отдаленными метастазами (11 и 57%) [343]. В проспективном исследовании в подгруппе 119 мужчин с биохимическим рецидивом и низким уровнем ПСА (< 0,5 нг/мл) тактика лечения изменилась в 30,2% случаев [764]; данные по влиянию на итоговые показатели отсутствуют. В другом проспективном исследовании (n = 272), включавшем пациентов с ранним биохимическим рецидивом после РПЭ, показано, что ПЭТ/КТ с 68GA-ПСМА позволяет определить тактику лечения (местное или системная терапия) даже при низком уровне ПСА (0,2–1 нг/мл) [766].

В одноцентровом исследовании ретроспективно оценивали 164 пациентов с повышением уровня ПСА < 0,5 нг/мл после РПЭ, которым проводилась ПЭТ/КТ с ПСМА. При отрицательном результате ПЭТ/КТ спасительная ЛТ была эффективна в 85% случаев (n = 23/27). У 65% больных, которым не проводилось лечение, наблюдался дальнейший рост уровня ПСА (22/34). У 36 из 99 пациентов с рецидивом в ложе ПЖ, выявленным на ПЭТ/КТ, спасительная ЛТ была эффективна в 83% случаев (n = 29/36) [809]. Таким образом, ПЭТ/КТ с ПСМА позволяет стратифицировать пациентов в группу с высокой эффективностью (отрицательный результат или рецидив в ложе ПЖ) и низкой эффективностью (поражение ЛУ или отдаленные метастазы) спасительной ЛТ.

Следует отметить, что термин «ПЭТ/КТ с ПСМА» включает несколько радиофармацевтических препаратов; в большинстве опубликованных исследований использовали 68Ga-

ПСМА-11 [325, 764–766, 809, 810], но другие авторы применяли ПСМА, меченный 18F [767, 768]. В настоящее время отсутствуют убедительные сравнительные данные по различным препаратам [811].

6.3.4.1.6. МРТ всего тела и МРТ в аксиальной плоскости

К настоящему времени не получено убедительных данных по точности МРТ всего тела и аксиальной МРТ у пациентов с биохимическим рецидивом после РПЭ или ЛТ [812]. В связи с этим необходимо определить роль данных методов в выявлении метастазов в костях или ЛУ при биохимическом рецидиве.

6.3.4.2. Оценка местного рецидива

6.3.4.2.1. Местный рецидив после радикальной простатэктомии

Из-за низкой чувствительности биопсии анастомоза, особенно при уровне ПСА < 1 нг/мл [789], спасительная ЛТ, как правило, проводится при биохимическом рецидиве без гистологического подтверждения местного рецидива. К ложу ПЖ обычно подводят одинаковую дозу, поскольку не показано, что фокальная эскалация дозы в зоне рецидива улучшает результаты. Таким образом, в большинстве случаев спасительная ЛТ проводится без методов визуализации.

мпМРТ позволяет выявить местный рецидив в ложе ПЖ, но чувствительность метода при уровне ПСА < 0,5 нг/мл остается противоречивой [813, 814]. При уровне ПСА < 1 нг/мл ПЭТ/КТ с холином уступает по чувствительности мпМРТ [815]. ПЭТ/КТ с ПСМА дает положительный результат у 15–58% пациентов с биохимическим рецидивом и уровнем ПСА < 0,5 нг/мл [768, 806, 816], хотя опубликованные результаты трудно интерпретировать, поскольку в них объединены пациенты с рецидивом после РПЭ и ЛТ. Согласно последним результатам, ПЭТ/КТ с ПСМА играет важную роль, особенно в выявлении отдаленных метастазов даже при уровне ПСА < 0,5 нг/мл [764]. По данным систематического обзора и метаанализа, ПЭТ/КТ с 68Ga-ПСМА дает положительный результат у 46% пациентов с биохимическим рецидивом после РПЭ и уровнем ПСА < 0,5 нг/мл [325].

Точное выявление и определение локализации местного рецидива после РПЭ требуются только в том случае, если будет подтверждено, что стереотаксическая буст-доза на область рецидива во время спасительной ЛТ улучшает результаты. В настоящее время данный подход остается экспериментальным.

6.3.4.2.2. Местный рецидив после лучевой терапии

У пациентов с биохимическим рецидивом результат биопсии является важным прогностическим фактором результатов лечения при условии ее выполнения через 18–24 месяца после ЛТ. Учитывая травматичность спасительной терапии, необходимо получать гистологическое подтверждение местного рецидива [789].

ТРУЗИ не позволяет достоверно определить местный рецидив после ЛТ. Напротив, мпМРТ дает прекрасные результаты [789, 817–819], и ее можно использовать для наведения биопсии и спасительного лечения, хотя на мпМРТ несколько занижается объем опухоли [820]. Определить рецидив также можно с помощью ПЭТ/КТ с холином [821], но метод не сравнивали с мпМРТ. В настоящее время неизвестна роль ПЭТ/КТ с ПСМА в выявлении местного рецидива после ЛТ [325], поскольку по-прежнему отсутствуют результаты хорошо спланированных исследований.

6.3.4.3. Резюме по данным литературы по визуализации у пациентов с биохимическим рецидивом

У пациентов с биохимическим рецидивом методы визуализации позволяют диагностировать отдаленные метастазы и определить локализацию местного рецидива. Раннее выявление метастазов при биохимическом рецидиве имеет важное клиническое значение как после ЛТ, так и после РПЭ и позволяет оптимизировать спасительную терапию. Результаты многих исследований свидетельствуют о том, что ПЭТ/КТ с ПСМА значительно превосходит по чувствительности КТ органов брюшной полости и грудной клетки, остеосцинтиграфию и ПЭТ/КТ с холином в выявлении отдаленных метастазов у пациентов с биохимическим рецидивом. Несмотря на то что большинство исследований имели ретроспективный характер и/или проводились в одном центре, во всех работах авторы пришли к аналогичным выводам, что подтверждено результатами систематического обзора, в котором сравнивали различные методы визуализации [822]. В отличие от ПЭТ/КТ с холином ПЭТ/КТ с ПСМА имеет высокую частоту положительного результата даже при уровне ПСА < 1 нг/мл после РПЭ. К настоящему времени мпМРТ обладает самой высокой чувствительностью в определении локализации местного рецидива после ЛТ и наведении биопсии с целью планирования спасительной терапии [823].

6.3.4.4. Рекомендации по визуализации у пациентов с биохимическим рецидивом

Биохимический рецидив после РПЭ	**УД**	**СР**
При уровне ПСА > 0,2 нг/мл показано выполнение ПЭТ/КТ с PMSA, если результаты повлияют на тактику лечения	2b	Слабая
Если ПЭТ/КТ с PMSA не доступна, при уровне ПСА ≥ 1 нг/мл рекомендуется выполнить ПЭТ/КТ с флуцикловином или холином, если их результаты повлияют на тактику лечения		Слабая
Биохимический рецидив после ЛТ		
МпМРТ малого таза показана для определения локализации патологических участков и наведения биопсии у пациентов, которым планируется местная спасительная терапия	3	Сильная
ПЭТ/КТ с PMSA, если доступна, или ПЭТ/КТ с флуцикловином или холином рекомендуется выполнять у пациентов, которым может быть выполнено спасительное радикальное лечение	2b	Сильная

6.3.5. Лечение при биохимическом рецидиве

Время и вид лечения при биохимическом рецидиве после РПЭ или ЛТ до сих пор точно не определены, поскольку в литературе представлено недостаточно данных.

6.3.5.1. Спасительная лучевая терапия у пациентов с биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии

Ранняя спасительная ЛТ дает возможность излечить пациентов с повышенным уровнем ПСА после РПЭ. В исследовании Boorjian и соавт. сравнивали спасительную ЛТ (n = 856) и наблюдение (n = 1801). Согласно результатам, спасительная ЛТ позволяет снизить риск системного прогрессирования на 75% [824]. По данным исследований RAVES и RADICAL, в которых изучали спасительную ЛТ после РПЭ у пациентов с уровнем ПСА > 0,1–0,2 нг/мл, пятилетняя ВСБР составила 88% [750, 751]. Уровень ПСА на момент биохимического рецидива является прогностическим фактором эффективности ЛТ [824]. Неопределяемый уровень ПСА повторно достигается более чем у 60% больных, которым проводится ЛТ до подъема уровня ПСА > 0,5 нг/мл [698–701], а пятилетняя ВБП составляет около 80% [748]. В ретроспективный анализ было включено 635 больных, у которых развился биохимический и/или местный рецидив после РПЭ. Авторы сравнивали наблюдение (n = 397) и спасительную ЛТ в течение двух лет после биохимического рецидива (n = 160). Согласно результатам, спасительная ЛТ коррелировала с трехкратным увеличением канцероспецифической выживаемости по сравнению с наблюдением (p < 0,001). Спасительная ЛТ также эффективна у больных с коротким временем удвоения ПСА [829]. Согласно обзору ЕАУ, в котором предложена балльная система [782], у пациентов со временем удвоения ПСА > 1 года и индексом Глисона после РПЭ < 8 баллов риск клинического прогрессирования ниже, и их можно отнести к группе низкого риска ЕАУ. У пациентов со временем удвоения ПСА ≤ 1 года или индексом Глисона после РПЭ 8–10 баллов риск прогрессирования выше, и они относятся к группе высокого риска ЕАУ. Эти критерии прошли внешнюю валидацию, и их можно использовать для определения тактики лечения [787]. Несмотря на показания к спасительной ЛТ, наблюдение может быть приемлемым вариантом при времени удвоения ПСА более 12 месяцев и других благоприятных факторах, включая время до биохимического рецидива > 3 лет, стадию ≤ pT3a, группу ISUP ≤ 2/3 [782, 830]. В таблице 6.3.1 представлены результаты исследований.

Хотя биохимический рецидив в настоящее время широко рассматривается в качестве суррогатного маркера рецидива РПЖ, появление метастазов, канцероспецифическая и общая выживаемость являются клинически более важными конечными точками для определения тактики лечения. В систематическом обзоре и метаанализе показано положительное влияние спасительной ЛТ на общую и канцероспецифическую выживаемость у пациентов с биохимическим рецидивом после РПЭ. Спасительную ЛТ необходимо начинать у пациентов с быстрой кинетикой уровня ПСА после РПЭ, когда уровень ПСА не превышает 0,4 нг/мл [782]. По данным международного многоцентрового анализа объединенных данных рандомизированных исследований, выживаемость без метастазов является наиболее точным суррогатным критерием общей выживаемости [831, 832]. В таблице 6.3.2 представлены результаты последних исследований по клинически значимым конечным точкам после спасительной ЛТ.

Таблица 6.3.1. Отдельные исследования по спасительной ЛТ после РПЭ, сортированные по уровню ПСА до ЛТ*

Автор	Год	n	Медиана наблюдения, месяцы	Уровень ПСА перед ЛТ, нг/мл, медиана	Доза ЛТ ГТ	Отсутствие признаков биохимического прогрессирования/ВБП, годы	Пятилетние результаты
Bartkowiak, и соавт. [833]	2017	464	71	0,31	66,6 Гр	54% (5,9)	73% и 56% при уровне ПСА < 0,2 и ≥ 0,2 нг/мл p < 0,0001
Soto и соавт. [834]	2012	441	36	< 1 (58%)	68 Гр 24% ГТ	63/55% (3 года; ГТ/нет ГТ)	44%/40% (ГТ/нет ГТ)
Stish и соавт. [825]	2016	1106	107	0,6	68 Гр 16% ГТ	50% (5) 36% (10)	44% и 58% при уровне ПСА ≤ 0,5 и > 0,5 нг/мл (p < 0,001)
Tendulkar и соавт., 2009 [835]	2016	2460	60	0,5	66 Гр 16% ГТ	56% (5)	Спасительная ЛТ; уровень ПСА ≤ 0,2 нг/мл – 71%, 0,21–0,5 нг/мл – 63%, 0,51–1,0 нг/мл – 54%, 1,01–2,0 нг/мл –43%, > 2 нг/мл – 37% (p < 0,001)

** ГТ может влиять на показатель «отсутствие биохимических признаков заболевания» или «выживаемость без прогрессирования». Чтобы облегчить сравнение, включены пятилетние показатели, рассчитанные по методу Каплана–Майера.*

Таблица 6.3.2. Последние исследования, в которых описаны клинически значимые конечные точки после спасительной ЛТ

Автор	Год	n	Медиана наблюдения, мес	Режим	Показатели
Bartkowiak и соавт., [833]	2017	464	71	66,6 Гр (59,4–72) Без ГТ	5,9-летная общая выживаемость При уровне ПСА до спасительной ЛТ < 0,1 нг/мл – 98% При уровне ПСА ≥ 0,1 нг/мл – 92% (p = 0,005)
Jackson и соавт., [836]	2014	448	64	68,4 Гр Без ГТ	5-летняя частота развития метастазов При уровне ПСА до спасительной ЛТ < 0,1 нг/мл – 5% При уровне ПСА до спасительной ЛТ ≥ 0,1 нг/мл –29% (p < 0,0001) Пятилетняя частота развития метастазов При уровне ПСА до спасительной ЛТ < 0,1 нг/мл – 2% При уровне ПСА до спасительной ЛТ ≥ 0,1 нг/мл – 7% (p < 0,0001) Общая выживаемость При уровне ПСА до спасительной ЛТ < 0,1 нг/мл – 97% При уровне ПСА до спасительной ЛТ ≥ 0,1 нг/мл –90% (p < 0,0001)
Stish и соавт., [825]	2016	1106	107	68 (64,8–70,2) Гр 39% 2-мерное планирование, включая 16% ГТ	5- и 8,9-летная частота развития метастазов При уровне ПСА до спасительной ЛТ ≤ 0,5 нг/мл –7% и 12% При уровне ПСА до спасительной ЛТ > 0,5 нг/мл – 14% и 23% (p < 0,001) 5 и 8,9-летная частота развития метастазов При уровне ПСА до спасительной ЛТ ≤ 0,5 нг/мл – < 1% и 6% При уровне ПСА до спасительной ЛТ > 0,5 нг/мл – 5% и 10% (p = 0,02) 5- и 8,9-летная частота развития метастазов При уровне ПСА до спасительной ЛТ ≤ 0,5 нг/мл – 94% и 86% При уровне ПСА до спасительной ЛТ > 0,5 нг/мл – 91% и 78% (p = 0,14)
Tendulkar и соавт., [835]	2016	2460	60	66 Гр (64,8–68,4), 16% получали ГТ	10-летние показатели отдаленных метастазов При уровне ПСА до спасительной ЛТ 0,01–0,2 нг/мл – 9% При уровне ПСА до спасительной ЛТ 0,21–0,50 нг/мл – 15% При уровне ПСА до спасительной ЛТ 0,51–1,0 нг/мл – 19% При уровне ПСА до спасительной ЛТ 1,01–2,0 нг/мл – 20% При уровне ПСА до спасительной ЛТ > 2 нг/мл – 37%, p < 0,001

6.3.5.2. Спасительная лучевая терапия в комбинации с гормональной терапией

Результаты исследования RTOG 9601 [837] свидетельствуют о повышении канцероспецифической и общей выживаемости при добавлении к ЛТ бикалутамида в течение двух лет. Согласно результатам исследования GETUG-AFU 16, аналоги ЛГРГ в течение 6 месяцев повышают пятилетнюю ВБП, уменьшают риск биохимического рецидива и, в некоторой степени, выживаемость без отдаленных метастазов. Показатели безрецидивной и общей выживаемости после спасительной ЛТ в комбинации с гозерелином или плацебо сопоставимы [838]. В таблице 6.3.3 представлен обзор двух рандомизированных исследований.

Данные литературы свидетельствуют об эффективности комбинации ГТ и спасительной ЛТ. Однако при интерпретации результатов необходимо учитывать, что в исследовании RTOG 9601 использовали не применяемую в настоящее время дозу облучения (< 66 Гр) и технику ЛТ. К настоящему времени нет ответа на вопрос о профиле риска пациента, при котором показана комбинированная терапия, и оптимальном препарате (аналоги ЛГРГ или бикалутамид). При определении тактики можно использовать классификацию риска ЕАУ [782, 787].

В одном из этих рандомизированных исследований описано повышение общей выживаемости, а в другом – выживаемости без метастазов, но из-за методологических неточностей по наблюдению и профилю риска остается непонятным, каким пациентам следует назначать ГТ, какой препарат и на какой период времени. При высоком риске прогрессирования РПЖ (уровень ПСА ≥ 0,7 нг/мл, индекс Глисона ≥ 8 баллов) эффективна спасительная ЛТ в комбинации с двухлетним курсом ГТ; при промежуточном риске (уровень ПСА < 0,7 нг/мл, индекс Глисона < 8 баллов) достаточно ГТ в течение 6 месяцев. При низком риске (уровень ПСА < 0,5 нг/мл, индекс Глисона < 8 баллов) можно провести спасительную ЛТ в режиме монотерапии.

Авторы литературного обзора рекомендовали проводить стратификацию риска на основании уровня ПСА до ЛТ (< 0,5, 0,6–1,0, > 1,0 нг/мл), состояния положительного края (положительный) и группы ISUP для определения показаний к комбинации ГТ и ЛТ [839]. В ретроспективном многоцентровом исследовании (n = 525) показано, что только у пациентов с более агрессивным РПЖ (стадия pT3b/4 и группа ISUP > 4 или стадия pT3b/4 и уровень ПСА на момент начала ЛТ > 0,4 нг/мл) одновременная ГТ снижает риск развития метастазов [840]. По данным ретроспективного анализа, включавшего 1125 пациентов, стадия РПЖ ≥ pT3b, индекс Глисона ≥ 8 баллов и уровень ПСА на момент спасительной ЛТ > 5 нг/мл являются факторами риска клинического рецидива. У больных с двумя и более факторами риска особенно эффективна длительная ГТ. Для пациентов с одним фактором риска достаточно короткого курса ГТ, а при отсутствии факторов риска одновременная ГТ неэффективна [841].

Таблица 6.3.3. Рандомизированные исследования, в которых сравнивали спасительную ЛТ в режиме монотерапии и в комбинации с ГТ

Автор	Год	n	Группы риска	Медиана наблюдения, месяцы	Режим	Результат
GETUG-AFU 16 Carrie и соавт. [838]	2016	369 ЛТ + ГТ 374 ЛТ	Группа ISUP ≤ 2/3 – 89%, Группа ISUP ≥ 4 – 11% cN0	63	66 Гр + аналоги ЛГРГ в течение 6 месяцев 66 Гр	Пятилетняя ВБП 80% p < 0,0001 Пятилетняя ВБП 62%
RTOG 9601 Shipley и соавт. [837]	2017	384 ЛТ + ГТ 376 ЛТ	pT2 R1, pT3 cN0	156	64,8 Гр + бикалутамид в течение 24 месяцев 64,8 Гр + плацебо	12-летняя канцероспецифическая выживаемость – 14% p = 0,005 12-летняя канцероспецифическая выживаемость – 23% 12-летняя общая выживаемость – 76% p = 0,04 12-летняя общая выживаемость – 71% 12-летняя канцероспецифическая выживаемость – 5,8% p < 0,001 12-летняя канцероспецифическая выживаемость – 13,4%

6.3.5.2.1. Доза, поля облучения, осложнения

В различных исследованиях авторы пытаются определить границы «клинического таргетного объема» РПЖ [842–845] и соседних органов, находящихся в зоне риска осложнений [846]. Учитывая различия в технике и ограничениях дозы, к настоящему времени не достигнуто консенсуса. Спасительная ЛТ малого таза (± ГТ) дает преимущество в ВБСР, но не по выживаемости без метастазов, вследствие чего необходимо взвешивать преимущества и возможные осложнения [847].

К настоящему времени точно не определена оптимальная доза спасительной ЛТ. Она должна быть не менее 66 Гр на ложе ПЖ (± ложе семенных пузырьков в зависимости от морфологической стадии после РПЭ) [826, 848]. В систематическом обзоре показана корреляция уровня ПСА до ЛТ и дозы облучения с биохимическим рецидивом. Безрецидивная выживаемость снижается на 2,4% на каждые 0,1 нг/мл ПСА и увеличивается на 2,6% на каждый дополнительный 1 Гр. Оптимальный вариант ЛТ заключается в подведении дозы более 70 Гр при минимально возможном уровне ПСА [849]. Комбинация стадии pT, состояния хирургического края, индекса Глисона и уровня ПСА перед спасительной ЛТ связана с риском биохимического прогрессирования, развития метастазов и общей смертностью [850–852]. В исследовании 894 пациентов с РПЖ стадии N0 подводимая доза варьировала от 64 до ≥ 74 Гр в зависимости от группы риска, определяемой по исходному уровню ПСА (< 0,1, 0,1–0,2, 0,2–0,4 и > 0,4 нг/мл) и группе ISUP (≤ 1, 2/3 или ≥ 4) [853]. В обновленной номограмме Stephenson доза облучения при спасительной ЛТ и проведение ГТ являются прогностическими факторами биохимического рецидива и развития отдаленных метастазов [835].

В исследовании, включавшем 464 пациентов, которым проводилась спасительная ЛТ с медианой дозы 66,6 Гр (максимально до 72 Гр), частота ранних осложнений 2-й степени со стороны ЖКТ и МПС составила по 4,7%. У двух больных развились отдаленные осложнения со стороны ЖКТ 3-й степени. Случаев тяжелых осложнений со стороны МПС не наблюдалось. Частота поздних осложнений 2-й степени составила 4,7% (ЖКТ) и 4,1% (МПС) соответственно, а у 4,5% пациентов развилась стриктура уретры [833].

По данным рандомизированного исследования эскалации дозы спасительной ЛТ (n = 350), частота ранних осложнений со стороны МПС 2-й и 3-й степени составила 13,0 и 0,6% соответственно при дозе 64 Гр и 16,6 и 1,7% соответственно при дозе 70 Гр. Осложнения со стороны ЖКТ 2-й и 3-й степени при дозе 64 Гр развились у 16,0 и 0,6%, а при дозе 70 Гр – у 15,4 и 2,3% соответственно. Данные по отдаленным осложнениям к настоящему времени не опубликованы [854, 855].

При эскалации дозы более 72 Гр и/или до медианы 76 Гр значительно увеличивается частота тяжелых нежелательных явлений, особенно со стороны МПС, даже при использовании новых методов планирования и современных методик ЛТ [856, 857]. Например, ЛТМИ имеет более низкий риск осложнений со стороны МПС 2-й степени по сравнению с трехмерной конформной ЛТ (10,2 и 1,9%; p = 0,02), но при этом вид ЛТ не оказывает влияния на относительно высокий уровень осложнений со стороны МПС (через 5 лет: конформная ЛТ – 15,8%; ЛТМИ – 16,8%) [856]. При медиане дозы спасительной ЛТМИ 76 Гр пятилетний риск осложнений 2–3-й степени со стороны МПС и ЖКТ увеличивается до 22 и 8% соответственно [857]. Рекомендуемая доза облучения составляет не менее 66 Гр, и ее можно повышать до 72 Гр [833, 854].

6.3.5.2.2. Сравнение адъювантной и спасительной лучевой терапии

В самое крупное ретроспективное исследование типа «случай – контроль», в котором сравнивали адъювантную и раннюю спасительную ЛТ, включено 510 пациентов с РПЖ стадии pT3N0 R0/R1 (без ГТ). При медиане наблюдения 94 месяца у 243 пациентов, которым проводилась адъювантная ЛТ, и 267 больных, которым выполняли спасительную ЛТ при уровне ПСА < 0,5 нг/мл, не выявлено различий по выживаемости без метастазов (92 и 91%, p = 0,9) или общей выживаемости (89 и 92%, p = 0,9). Авторы пришли к выводу, что ранняя спасительная ЛТ не ухудшает онкологические показатели, но помогает снизить вероятность избыточного лечения, которое считается главной проблемой адъювантной ЛТ [851]. Аналогично Buscarillo и соавт. в исследовании с псевдорандомизацией (n = 149) не выявили различий в выживаемости без метастазов и общей выживаемости между двумя группами пациентов с РПЖ и неблагоприятными морфологическими характеристиками [858]. Ретроспективные исследования не имели достаточной статистической мощности для оценки пациентов с РПЖ высокого риска, например стадии pT3b/R1/группы ISUP 4-5. В отличие от этих исследований в ретроспективном анализе с псевдорандомизацией двух когорт из 366 пациентов со стадией pT3 и/или R1 показано, что адъювантная ЛТ при неопределяемом уровне ПСА (< 0,1 нг/мл) дает преимущество по всем трем показателям (ВСБР, выживаемость без метастазов и общая выживаемость) по сравнению со спасительной ЛТ, проводимой при уровне ПСА от 0,1 до 0,5 нг/мл [859].

В настоящее время в трех проспективных рандомизированных исследованиях проводится сравнение обоих подходов (адъювантной и спасительной ЛТ), наряду с оценкой эффективности неоадъювантной ГТ: Medical Research Council (MRC) Radiotherapy and Androgen Deprivation In Combination After Local Surgery (RADICALS) в Великобритании, Trans-Tasman Oncology Group (TROG) Radiotherapy Adjuvant Versus Early Salvage (RAVES) и Groupe d'Etude des Tumeurs Uro-Génitales (GETUG 17). Опубликованы предварительные результаты исследований RAVES и RADICALS, а также метаанализа всех трех исследований, которые свидетельствуют, что спасительная и адъювантная ЛТ дают сопоставимые показатели безрецидивной выживаемости [750–752]. Чтобы сделать окончательные выводы, необходимо проанализировать полный текст публикаций. До этого момента для тщательно отобранных пациентов с характеристиками РПЖ высокого риска, например стадией pT3/R1/индексом Глисона 8–10 баллов, рекомендованным подходом остается адъювантная ЛТ.

6.3.5.2.3. Лечение пациентов с биохимическим рецидивом после лучевой терапии

Возможные варианты лечения включают ГТ или местное лечение, например спасительную РПЭ, криоаблацию, интерстициальную брахитерапию и HIFU [860–869]. В настоящее время нельзя дать убедительных рекомендаций по выбору какого-либо из этих методов, поскольку в литературе опубликованы данные очень низкого качества. Далее представлен обзор наиболее важных результатов по каждому из методов и возможные показания.

6.3.5.3. Спасительная радикальная простатэктомия

В литературе опубликовано больше всего данных по спасительной РПЭ, после которой ниже риск местного рецидива по сравнению с другими методами. Тем не менее необходимо взвесить ее преимущества с возможными осложнениями, частота которых выше по сравнению с первичной операцией из-за риска фиброза и плохого заживления раны после облучения.

6.3.5.3.1. Онкологические результаты

По данным систематического анализа литературы, проведенного Chade и соавт., показатели 5- и 10-летней ВСБР после спасительной РПЭ составляют 47–82 и 28–53% соответственно, а 10-летней канцероспецифической и общей выживаемости – 70–83 и 54–89% соответственно. Уровень ПСА до операции и индекс Глисона при биопсии ПЖ являются наиболее сильными прогностическими факторами локализованного РПЖ, прогрессирования и канцероспецифической выживаемости [870].

Локализованный РПЖ, отрицательный хирургический край и отсутствие инвазии в семенные пузырьки и/или метастазов в ЛУ относятся к благоприятным прогностическим факторам безрецидивной выживаемости, показатели которой составляют около 70–80% по сравнению с 40–60% у пациентов с местнораспространенным РПЖ [869].

Таблица 6.3.4. Онкологические результаты серий по спасительной РПЭ, включающих не менее 30 пациентов

Автор	n	Медиана наблюдения, мес.	Морфологически подтвержденный локализованный РПЖ	Частота положительного края, %	Поражение ЛУ, %	Вероятность ВСБР, %	Канцероспецифическая выживаемость	Вероятность времени, лет
Sanderson и соавт., 2006 [871]	51	–	25	36	28	47	–	5
Leonardo и соавт., 2009 [872]	32	35	53	34	0	75	–	3
Heidenreich и соавт., 2010 [868]	55	23 (2–56)	7	11	20	87	–	2
Chade и соавт., 2011 [873]	404	55	55	25	16	37	83	10
Mandel и соавт., 2016 [874]	55	36	50	27	22	49	89	5

6.3.5.3.2. Осложнения

По сравнению с первичной РПЭ спасительная операция сопровождается более высоким отдаленным риском стриктуры анастомоза (47 и 5,8%), острой задержки мочеиспускания (25,3 и 3,5%), мочевых свищей (4,1 и 0,06%), абсцессов (3,2 и 0,7%) и повреждений прямой кишки (9,2 и 0,6%) [875]. В позднее опубликованных исследованиях частота этих осложнений ниже [867, 870]. Спасительная РПЭ уступает первичной РПЭ по функциональным результатам – частота недержания мочи составляет от 21 до 90%, а ЭД развивается практически у всех пациентов [870].

Таблица 6.3.5. Периоперационные осложнения серий по спасительной РПЭ, включающих не менее 30 пациентов

Автор	n	Повреждение прямой кишки, %	Стриктуры анастомоза, %	Осложнения III–IV степени по Clavien	Кровопотеря, мл, средняя, диапазон
Stephenson и соавт., 2004 [867]	100	15 и 2*	30	33 и 13*	–
Ward и соавт., 2005 [876]	138	5	22	–	–
Sanderson и соавт., 2006 [871]	51	2	41	6	–
Gotto и соавт., 2010 [875]	98	9	41	25	–
Heidenreich и соавт., 2010 [868]	55	2	11	3,6	360 (150–1450)

** Спасительная РПЭ проводилась до и после 1993 г.*

6.3.5.3.3. Выводы по спасительной радикальной простатэктомии

Спасительная РПЭ показана только пациентам с минимальными сопутствующими заболеваниями, ожидаемой продолжительностью жизни не менее 10 лет, уровнем ПСА до операции < 10 нг/мл, группой ISUP ≤ 2–3, отсутствием поражения ЛУ и отдаленных метастазов и исходной стадией T1 или T2 [870]. По результатам регрессионного метаанализа, показатели удержания мочи хуже после спасительной РПЭ, чем после нехирургических методов лечения [877].

6.3.5.4. Спасительная криоаблация предстательной железы

6.3.5.4.1. Онкологические результаты

Спасительная криоаблация рассматривается как альтернатива РПЭ, поскольку ее потенциальным преимуществом является меньшая травматичность при сопоставимой эффективности. Однако к настоящему моменту проведено всего несколько исследований, и их результаты не выглядят обнадеживающими. В анализе спасительной криоаблации при рецидиве РПЖ после ЛТ пятилетняя ВСБР варьировала от 50 до 70%. При уровне ПСА до криоаблации < 10 нг/мл продолжительный ответ наблюдается примерно в 50% случаев [878]. В многоцентровом исследовании, в котором описаны современные результаты криоаблации спасения у 279 пациентов, пятилетняя ВСБР по критериям Phoenix составила 54,5 ± 4,9%. Положительный результат биопсии ПЖ после спасительной криоаблации получен у 15 из 46 пациентов (32,6%) [879].

В исследовании с подбором случаев сравнивали спасительную РПЭ (средний период наблюдения 7,8 года) и криоаблацию (средний период наблюдения 5,5 лет) у мужчин с рецидивом РПЖ после ЛТ. Пятилетняя общая выживаемость была выше в группе РПЭ (95 и 85%) [752].

Таблица 6.3.6. Онкологические результаты серий по спасительной криоаблации, включающих не менее 50 пациентов

Автор	n	Медиана наблюдения, месяцы	Вероятность ВСБР, %	Вероятность времени	Критерии рецидива
Pisters и соавт., 1997 [880]	150	17	44	–	Надир + 0,2 нг/мл
Bahn и соавт., 2003 [881]	59	82	59	7 лет	ПСА > 0,5
Ismail и соавт., 2007 [878]	100	33	73 (низкий риск)	5 лет	ASTRO
Pisters и соавт., 2008 [879]	279	22	58	5 лет	ASTRO и Phoenix
Williams и соавт., 2011 [882]	187	7,46 года	39	10 лет	Надир + 2 нг/мл
Spiess и соавт., 2010 [883]	450	40,8	34	–	ПСА > 0,5

6.3.5.4.2. Осложнения

Согласно результатам исследования Cespedes и соавт. [884], риск развития недержания мочи и ЭД в течение 12 месяцев после криоаблации может достигать 28 и 90% соответственно. Кроме того, 8–40% пациентов жалуются на сохраняющуюся боль в прямой кишке, а также еще 4% пациентов проводилось хирургическое лечение осложнений криоаблации. В исследовании, проведенном Pisters и соавт., частота недержания мочи составила 4,4%, ректальных свищей – 1,2%, необходимости выполнения ТУР ПЖ по поводу слущенной ткани – 3,2% [879]. Использование системы третьего поколения в течение последних 10 лет позволило снизить частоту тяжелых осложнений, таких как ректоуретральные свищи (см. таблицу 6.3.5) [885].

Таблица 6.3.7. Периоперационные осложнения, эректильная функция и недержание мочи в отдельных сериях по спасительной криоаблации, включающих не менее 50 пациентов

Автор	n	Недержание, %	Обструкция/ задержка мочи, %	Ректоуретральный свищ, %	Эректильная дисфункция, %
Pisters и соавт., 1997 [886]	150	73	67	1	72
Bahn и соавт., 2003 [881]	59	8	–	3,4	–
Ismail и соавт., 2007 [878]	100	13	4	1	–
Pisters и соавт., 2008 [879]	279	4,4	3,2	1,2	–
Ahmad и соавт., 2013 [887]	283	12	7	1,8	83

6.3.5.4.3. Выводы по спасительной криоаблации предстательной железы

Спасительная криоаблация показана только пациентам без тяжелых сопутствующих заболеваний, с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 10 лет, локализованным РПЖ стадии pT1c-T2, группой ISUP ≤ 2/3, временем удвоения ПСА ≥ 16 месяцев и уровнем ПСА < 10 нг/мл до криоаблации.

6.3.5.5. Спасительная брахитерапия при рецидиве после лучевой терапии

Хотя при развитии местного рецидива после радикальной ЛТ не показана спасительная ДЛТ, высоко- и низкодозная брахитерапия остается эффективным методом лечения с приемлемым профилем токсичности для тщательно отобранных пациентов с первично-локализованным РПЖ и гистологически подтвержденным рецидивом (по критериям Phoenix [885]) [888–890]. Поскольку в литературе опубликовано недостаточно данных по брахитерапии, данный метод можно использовать только в специализированных центрах. В течение 9 лет в клинике Scripps высокодозная брахитерапия проведена 52 пациентам [888]. При медиане наблюдения 60 месяцев показатели биохимического контроля составили 51%, а частота осложнений со стороны МПС 3-й степени – всего 2%. Сопоставимые данные получены в рамках исследования II фазы в Мемориальном центре Слоана–Кеттеринга (Нью-Йорк), в котором проводилось лечение 42 пациентов [891]. Следует отметить, что медиана дозы перед брахитерапией составила 81 Гр (ЛТМИ), а доза брахитерапии – 32 Гр за фракцию в течение 30 часов. Показатели пятилетней ВСБР составили 69% (медиана наблюдения 36 месяцев). Отдаленные осложнения 2-й степени наблюдались у 15% пациентов, а у одного больного развилось недержание мочи 3-й степени. Следует отметить, что в более ранних исследованиях показатели осложнений были выше [892].

Опубликованы результаты длительного наблюдения 37 пациентов после низкодозной брахитерапии зернами Pa-103 при медиане наблюдения 86 месяцев [889]. Показатели 10-летней ВСБР составили 54%. Следует отметить высокую частоту осложнений ≥ 2-й степени (46%) и ≥ 3-й степени (11%). Данные показатели сопоставимы с исследованием, включавшем 31 пациента, которым проводилась спасительная низкодозная брахитерапия зернами I-125 в Нидерландах. В небольших сериях частота отдаленных осложнений после низкодозной брахитерапии ниже, чем после высокодозной [893]. В заключение, высоко- и низкодозная брахитерапия дает хорошие показатели ВСБР, а частота тяжелых осложнений в специализированных центрах выглядит приемлемой. В этой связи брахитерапия может быть показана отдельным пациентам с гистологически подтвержденным местным рецидивом после ЛТ.

6.3.5.6. Спасительная HIFU

6.3.5.6.1. Онкологические результаты

Спасительная HIFU в последнее время становится альтернативным методом термальной абляции при рецидиве РПЖ после ЛТ. Большинство данных получено в одном крупном центре. Медиана наблюдения очень короткая, а критерии оценки не стандартизированы.

Таблица 6.3.8. Онкологические результаты отдельных серий по спасительной HIFU, включающих не менее 20 пациентов

Автор	n	Медиана наблюдения, месяцы	Вероятность ВСБР, %	Частота отрицательных биопсий
Colombel и соавт., 2006 [894]	224	15–18	–	80
Uchida и соавт., 2011 [895]	22	24	59 (Phoenix) (24 месяца)	92 (биопсию выполнили всего 12 больным)
Berge и соавт., 2011 [896]	46	9	60,9 (9 месяцев)	–
Crouzet и соавт., 2017 [897]	418	42	49% (5 лет); 82% канцероспецифическая выживаемость (7 лет)	–

6.3.5.6.2. Осложнения

Большинство данных получено в одном крупном центре. Частота осложнений как минимум сравнима с другими методами спасительной терапии.

6.3.5.6.3. Выводы по спасительной HIFU

В литературе недостаточно данных, чтобы дать рекомендации по показаниям для спасительной HIFU.

6.3.6. Спасительная лимфодиссекция

Новые методы визуализации позволили улучшить раннюю диагностику метастазов в ЛУ [898]. В ряде ретроспективных анализов оценивали хирургическое лечение метастазов в ЛУ (при рецидиве) [898–900]. Хотя у большинства пациентов развивается биохимический рецидив, 10-летняя выживаемость без клинического рецидива и канцероспецифическая выживаемость превышают 70% [899, 901]. В литературе не описаны ни шаблон, ни реальная эффективность спасительной ТЛД. Необходимо помнить, что при визуализации поражение ЛУ недооценивается. Показатели биохимического рецидива зависят от уровня ПСА на момент ТЛД, локализации и числа положительных ЛУ [902]. Комбинация ЛТ на шаблонные пути лимфооттока и спасительной ТЛД позволяет снизить частоту биохимического рецидива [903]. Истинная эффективность спасительной ТЛД до сих пор не определена, как и ее влияние на выживаемость [904].

6.3.7. Гормональная терапия

Рабочая группа ЕАУ провела систематический обзор исследований, опубликованных после 2000 г. [905]. Данные по эффективности ГТ после радикального лечения первичной опухоли противоречивы. В ряде исследований описан благоприятный эффект ГТ, включая рандомизированное исследование, в котором авторы ответили на главный вопрос обзора (общая выживаемость 86 и 79% в пользу ранней ГТ) [906]. В других работах не выявлено различий в эффективности ранней и отсроченной ГТ или наблюдения. В одной публикации описано отрицательное влияние ГТ [907], что может быть связано с отбором пациентов с клинически неблагоприятными факторами для (ранней) ГТ, более интенсивным обследованием и наблюдением.

Исследуемая популяция является крайне неоднородной по биологии опухоли и, как следствие, клиническому течению. Прогностически значимые факторы неблагоприятных исходов включают КР РПЖ, отдаленные метастазы, канцероспецифическую и общую выживаемость, короткое время удвоения ПСА, высокую группу ISUP, высокий уровень ПСА, пожилой возраст и сопутствующие заболевания. По данным ряда публикаций, включая исследование Boorjian и соавт. [830], у пациентов группы высокого риска (высокая группа ISUP и короткое время удвоения ПСА, как правило, < 6 месяцев), ГТ (ранняя) представляется эффективным методом лечения, особенно у мужчин с высокой ожидаемой продолжительностью жизни.

В литературе отсутствуют сравнительные данные по эффективности различных типов ГТ, хотя маловероятно, что это влияет на показатели выживаемости в данной группе. Нестероидные антиандрогены уступают по эффективности кастрации, но при стадии M0 различий не наблюдается [829]. В одном из включенных рандомизированных исследований авторы предположили, что ИГТ не уступает непрерывной ГТ по общей и канцероспецифической выживаемости [908]. Результаты показали небольшое преимущество по ряду доменов качества жизни, но общее качество жизни не отличалось. Важным ограничением данного исследования было отсутствие критериев стратификации, например времени удвоения ПСА или исходных факторов риска.

Учитывая отсутствие доказанной эффективности и серьезные побочные эффекты, не всем пациентам с рецидивом после первичного радикального лечения следует назначать стандартную ГТ. Лишь у небольшой части из них наблюдается прогрессирование до метастазов или смерть от РПЖ. Цели ГТ должны включать увеличение общей выживаемости и времени до появления отдаленных метастазов и улучшение качества жизни. Биохимический ответ на ГТ не приносит пациентам клинической пользы. У мужчин пожилого возраста и с сопутствующими заболеваниями побочные эффекты ГТ могут снижать продолжительность жизни; в частности, следует учитывать сердечно-сосудистые факторы риска [909, 910]. Ранняя ГТ показана только больным с самым высоким риском прогрессирования РПЖ, критерии которого, как правило, включают короткое время удвоения ПСА на момент рецидива (< 6–12 месяцев) или высокую группу ISUP (> 2/3) и высокую ожидаемую продолжительность жизни.

6.3.8. Выжидательная тактика

У пациентов с рецидивом РПЖ медиана актуриального времени до появления метастазов составляет 8 лет, а медиана времени от появления метастазов до смерти – еще 5 лет [737]. Наблюдение до появления симптомов метастатического рака может быть приемлемым вариантом для пациентов группы низкого риска по классификации ЕАУ (см. раздел 6.3.3), больных с противопоказаниями к спасительной терапии, ожидаемой продолжительностью жизни < 10 лет и/или отказывающихся от активного лечения.

6.3.9. Рекомендации по терапии второй линии после радикального лечения

Местная спасительная терапия	**СР**
Биохимический рецидив после РПЭ	
Пациентам с биохимическим рецидивом и критериями низкого риска можно предлагать наблюдение, поскольку активное лечение может не принести пользы	Слабая
Пациентам с подъемом уровня ПСА, выходящим за пределы неопределяемого, показана спасительная ЛТ. Общая доза должна составлять не менее 66 Гр, и ЛТ следует проводить в максимально ранние сроки	Сильная
ГТ показана пациентам с биохимическим рецидивом, которым проводится спасительная ЛТ	Слабая
Биохимический рецидив после ЛТ	
Спасительная РПЭ показана тщательно отобранным пациентам с локализованным РПЖ и гистологически подтвержденным местным рецидивом	Слабая
Спасительную РПЭ следует проводить только в специализированных центрах	Слабая
Пациентам с гистологически подтвержденным местным рецидивом можно проводить HIFU, криоаблацию и спасительную брахитерапию только в рамках клинических или хорошо спланированных проспективных когортных исследований	Сильная
Системная спасительная терапия	
При отсутствии метастазов и времени удвоения ПСА > 12 месяцев ГТ не показана	Сильная

6.4. Лечение метастатического рака предстательной железы

6.4.1. Введение

Все проспективные данные основаны на диагностике метастазов РПЖ на КТ и остеосцинтиграфии. К настоящему времени не оценивалось влияние более новых и чувствительных методов на показания к лечению и его эффективность.

6.4.2. Прогностические факторы

Медиана выживаемости пациентов с вновь выявленными метастазами составляет не менее 42 месяцев [911], хотя популяция больных РПЖ стадии M1 очень неоднородна. Предложен ряд прогностических факторов, включая число и локализацию метастазов в кости, висцеральные метастазы, группу ISUP, общее состояние и исходный уровень ПСА, уровень щелочной фосфатазы, но лишь немногие из них валидированы [912–915].

В исследовании CHAARTED (Chemo-hormonal Therapy versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer) в качестве потенциального прогностического фактора предложен термин «объем опухоли» [915–917]. В анализе подгрупп показана его прогностическая ценность в оценке эффективности дополнительного проведения ЛТ и ГТ [918].

На основании результатов крупного исследования SWOG 9346 пациентов можно разделить на три прогностические группы в зависимости от уровня ПСА через 7 месяцев ГТ (см. табл. 6.4.1) [919]. В исследовании CHAARTED подтверждено, что уровень ПСА ≤ 0,2 нг/мл через 7 месяцев является прогностическим фактором у пациентов, получающих ГТ по поводу метастатического РПЖ, вне зависимости от применения доцетаксела [920].

Таблица 6.4.1. Критерии большого и небольшого объема метастазов и риска в исследованиях CHAARTED [915–917] и LATITUDE [921]

	Большой	Низкий
CHAARTED (объем)	≥ 4 метастазов в кости, включая ≥ 1 за пределами позвоночника ИЛИ Висцеральные метастазы	Остальные
LATITUDE (риск)	≥ 2 факторов высокого риска • ≥ 3 метастазов в кости • Висцеральные метастазы • Группа ISUP ≥ 4	Остальные

Таблица 6.4.2. Прогностические факторы по результатам исследования SWOG 9346 [919]

Уровень ПСА через 7 месяцев ГТ	Медиана выживаемости
< 0,2 нг/мл	75 месяцев
0,2–4 нг/мл	44 месяца
> 4 нг/мл	13 месяцев

6.4.3. Первая линия гормональной терапии

В течение более 50 лет первичная ГТ считается стандартом лечения [606]. В настоящее время не получено сравнительных данных 1-го уровня доказательности по орхидэктомии, аналогам или антагонистам ЛГРГ, кроме пациентов с угрозой развития компрессии спинного мозга, для которых в качестве первой линии терапии предпочтительна двусторонняя орхидэктомия или антагонисты ЛГРГ.

6.4.3.1. Монотерапия нестероидными антиандрогенами

На основании Кокрейновского систематического обзора [922], в котором сравнивали монотерапию нестероидными антиандрогенами и кастрацию (медикаментозную или хирургическую), антиандрогены уступают по общей выживаемости, клиническому прогрессированию, эффективности и отказу от лечения из-за нежелательных явлений. Качество исследований, включенных в обзор, оценивается как среднее.

6.4.3.2. Интермиттирующая и непрерывная гормональная терапия

Клиническую эффективность ИГТ оценивали в трех независимых обзорах [923–925] и двух метаанализах [926, 927]. Они включали 8 рандомизированных контролируемых исследований, из которых в три исследования вошли только пациенты с РПЖ стадии M1. В пять других исследований включались различные группы пациентов, в основном с местнораспространенным и метастатическим РПЖ.

Исследование SWOG 9346 [928] стало самым крупным, включавшим пациентов с РПЖ стадии M1b. Из 3040 больных только 1535 были рандомизированы на основании критериев включения. Это опять же подчеркивает, что кандидатами на ИГТ в лучшем случае могут быть только 50% больных РПЖ стадии M1b, у которых получен хороший биохимический ответ. В исследовании не меньшей эффективности не получено убедительных результатов: верхний порог был выше заранее определенной 90% верхней границы ОР 1,2 (ОР 1,1; ДИ 0,99–1,23). Таким образом, заранее определенные критерии не меньшей эффективности не были достигнуты и результаты не показали более низкой эффективности в какой-либо из групп. Полученные данные не позволяют полностью исключить более низкую выживаемость у пациентов, получающих ИГТ.

В других исследованиях не выявлено различий по общей выживаемости с ОР 1,02 (0,94–1,11) [923]. На основании этих обзоров и метаанализов можно прийти к выводу об отсутствии различий в общей или канцероспецифической выживаемости между ИГТ и непрерывной ГТ. В последнем обзоре исследований III фазы подчеркивались ограничения большинства исследований, и авторы рекомендуют с осторожностью относиться к результатам, показывающим не меньшую эффективность [929]. Ни в одном из исследований пациентов с РПЖ стадии M1 не показано преимущества в выживаемости, но имеется тенденция в пользу непрерывной ГТ в отношении общей выживаемости и ВБП. Следует отметить, что в большинстве публикаций проводилась оценка не меньшей эффективности. В ряде когорт ИГТ оказывала менее выраженное отрицательное влияние на сексуальную функцию. При этом имеется тенденция к преимуществу ИГТ по качеству жизни, особенно в отношении побочных эффектов, связанных с лечением, включая горячие приливы [930, 931].

6.4.3.3. Ранняя и отсроченная гормональная терапия

При симптоматическом РПЖ обязательно проводится ранняя ГТ. Остается спорным вопрос об оптимальном времени проведения ГТ при бессимптомном РПЖ, поскольку отсутствуют исследования хорошего качества. В первый Кокрейновский обзор были включены данные 4 рандомизированных контролируемых исследований: VACURG I и II, MRC и ECOG 7887 [920, 922]. Все они были проведе-

ны до введения ПСА-скрининга и включали пациентов с распространенным РПЖ. В исследованиях сравнивали эффективность ранней и отстроченной ГТ [932]. Как показал анализ, у пациентов с РПЖ стадии M1a/b не наблюдалось улучшения общей выживаемости, хотя ранняя ГТ снижала прогрессирование РПЖ. В 2019 г. опубликован обновленный Кокрейновский анализ, и авторы пришли к выводу, что ранняя ГТ, возможно, способствует увеличению времени до смерти по любым причинам заболевания и смерти от РПЖ [933]. Поскольку в анализе пропорция пациентов со стадией M1 была небольшой и их не оценивали отдельно, эффективность ранней ГТ в этой подгруппе не определена.

6.4.4. Комбинированная терапия

Все нижеперечисленные виды комбинированной терапии изучались в рамках непрерывной ГТ, а не интермиттирующей.

6.4.4.1. Максимальная андрогенная блокада

В самом крупном рандомизированном контролируемом исследовании, включавшем 1286 пациентов с РПЖ стадии M1, не показано различий между хирургической кастрацией в комбинации с флутамидом и только хирургической кастрацией [934]. Эти результаты не подтверждены в исследованиях по другим антиандрогенам или другим вариантам ГТ, и по данным систематического обзора, МАБ с антиандрогенами дает небольшое преимущество в пятилетней выживаемости (< 5%) по сравнению с монотерапией (хирургической кастрацией или аналогами ЛГРГ) [935, 936] [937]. Необходимо взвешивать это небольшое преимущество в выживаемости в малой подгруппе пациентов с побочными эффектами длительного применения нестероидных антиандрогенов.

6.4.4.2. Гормональная терапия в комбинации с другими препаратами

6.4.4.2.1. Комбинация с химиотерапией

К настоящему времени проведено три крупных рандомизированных исследования [679, 915, 938], в которых сравнивали ГТ в режиме монотерапии в качестве стандарта лечения и комбинацию ГТ с ранним назначением доцетаксела (75 мг/м^2 каждые три недели в течение трех месяцев после начала ГТ). Во всех публикациях основным оцениваемым критерием была общая выживаемость. Основные результаты представлены в табл. 6.4.3.

Таблица 6.4.3. Основные данные – гормональная терапия в комбинации с химиотерапией

	STAMPEDE [James] [679]		**GETUG Gravis [938]**		**CHAARTED Sweeney [915]**	
	ГТ	ГТ + доцетаксел + преднизон	ГТ	ГТ + доцетаксел	ГТ	ГТ + доцетаксел
n	1184	592	193	192	393	397
Впервые диагностированная стадия M+	58%	59%	75%	67%	73%	73%
Основные критерии включения	Пациенты, которым планируется длительная ГТ РПЖ, впервые диагностированный на стадии M1 или N+ местнораспространенный РПЖ (не менее 2 критериев – cT3-cT4, группа ISUP ≥ 4, уровень ПСА ≥ 40 нг/мл) рецидив после местного лечения с уровнем ПСА > 4 нг/мл и временем удвоения ПСА < 6 месяцев ИЛИ уровень ПСА > 20 нг/мл ИЛИ метастазы в ЛУ ИЛИ отдаленные метастазы		Метастатический РПЖ Показатель шкалы Карновского ≥ 70%		Метастатический РПЖ Показатель шкалы ECOG 0, 1 или 2 балла	
Основной оцениваемый критерий	Общая выживаемость		Общая выживаемость		Общая выживаемость	
Медиана наблюдения, мес.	43		50		29	
ОР (95% ДИ)	0,78 (0,66–0,93)		1,01 (0,75–1,36)		0,61 (0,47–0,80)	
Только стадия M1						
N	1086		–		–	
ОР (95% ДИ)	0,76 (0,62–0,92)		–		–	

В исследование GETUG 15 [938] включили пациентов с РПЖ, впервые диагностированным на стадии M1, и с РПЖ стадии M1 после первичного лечения. Больных стратифицировали на основании ранее проводимого лечения и факторов риска Glass [912]. В исследовании CHAARTED использовали аналогичные критерии включения, но пациентов стратифицировали в зависимости от объема метастазов. Большой объем определялся как наличие висцеральных метастазов или четырех и более метастазов в кости и не менее одного метастаза за пределами позвоночника и костей таза [915].

В исследовании STAMPEDE было несколько групп и стадий РПЖ, а референтная группа включала 1184 пациентов (ГТ в режиме монотерапии). В одной из экспериментальных групп больные получали доцетаксел в комбинации с ГТ (n = 593), в другой – доцетаксел в комбинации с золедроновой кислотой (n = 593). Критериями включения были стадия M1 или N1 или не менее двух из следующих трех критериев: стадия T3/4, уровень ПСА ≥ 40 нг/мл, группа ISUP 4–5. Кроме того, в исследование включали пациентов с рецидивом после первичного лечения при наличии одного из следующих критериев: уровень ПСА ≥ 4 нг/мл со временем удвоения ПСА < 6 месяцев, уровень ПСА ≥ 20 нг/мл, стадия N1 или M1. При этом не проводилось стратификации в зависимости от объема метастазов (большой/небольшой) [679].

В трех исследованиях наблюдалась преимущественно гематологическая токсичность с частотой нейтропении 3–4-й степени 12–15%, а фебрильной нейтропении 3–4-й степени – 6–12%. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) позволял снизить риск фебрильной нейтропении. Первичная или вторичная профилактика Г-КСФ проводилась согласно рекомендациям [939, 940].

На основании полученных данных комбинированную терапию доцетакселом и ГТ необходимо рассматривать в качестве нового стандарта у мужчин с РПЖ, впервые диагностированным на стадии M1, если у них нет противопоказаний к доцетакселу [940]. Доцетаксел использовали в стандартной дозе 75 мг/м^2 в сочетании с премедикацией стероидами, но без обязательного длительного назначения кортикостероидов.

В анализе подгрупп исследований GETUG-AFU 15 и CHAARTED показано положительное влияние дополнительного назначения доцетаксела к ГТ, наиболее выраженное у пациентов с РПЖ, впервые выявленным на стадии M1, при большом объеме очагов [916, 917]. При этом в дополнительном анализе исследования STAMPEDE объем метастазов не был прогностическим фактором [941]. Эффективность комбинированной терапии была ниже у пациентов, которым ранее проводилось местное лечение, хотя их пропорция была небольшой, а частота явлений низкой.

По данным систематического обзора и метаанализа, включавшего три вышеописанных исследования, добавление доцетаксела к стандартному лечению повышает выживаемость [940]. Полученное ОР 0,77 (95% ДИ 0,68–0,87; p < 0,0001) дает абсолютное повышение четырехлетней выживаемости на 9% (95% ДИ 5–14). Кроме того, на фоне комбинированной терапии повышается безрецидивная выживаемость (ОР 0,64 (0,58–0,70); p < 0,0001), что составляет абсолютное снижение четырехлетней частоты рецидива на 16% (95% ДИ 12–19).

6.4.4.2.2. Комбинация с новыми гормональными препаратами (абиратерона ацетатом, энзалутамидом)

В двух крупных рандомизированных исследованиях (STAMPEDE, LATITUDE) изучалось дополнительное назначение абиратерона ацетата (1000 мг/сут) и преднизона (5 мг/сут) к ГТ у пациентов с андрогенчувствительным метастатическим РПЖ [35, 921, 942]. Основным оцениваемым критерием обоих исследований было увеличение общей выживаемости. Результаты свидетельствуют о повышении общей выживаемости, но ОР в исследовании LATITUDE составило 0,62 (0,51–0,76) [921] только у пациентов с высоким риском метастазов. В исследовании STAMPEDE ОР было сопоставимым, 0,63 (0,52–0,76), но для всей выборки (с метастазами и без метастазов), а в подгруппе больных с метастазами составило 0,61 [35]. Хотя критерии включения отличались, в обоих исследованиях показано увеличение общей выживаемости. Несмотря на то что в исследование LATITUDE включали только пациентов с РПЖ высокого риска, в дополнительном анализе исследования STAMPEDE не выявлено различий по эффективности в зависимости от стратификации по риску или объему метастазов [943].

Комбинированная терапия превосходила ГТ по всем дополнительным показателям, включая ВБП, время до появления рентгенологических признаков прогрессирования, появления боли или химиотерапии. Основные результаты исследований представлены в табл. 6.4.4. Между группами не выявлено различий в летальных исходах, связанных с лечением (ОР 1,37 (0,82–2,29)). Тем не менее в исследовании STAMPEDE в два раза больше пациентов отказались от лечения в группе комбинированной терапии вследствие нежелательных явлений (20%) по сравнению с исследованием LATITUDE (12%). На основании этих результатов абиратерона ацетат в комбинации с преднизоном и должен рассматриваться в качестве стандарта лечения пациентов с РПЖ, впервые выявленным на стадии M1, при отсутствии противопоказаний (см. табл. 6.4.4.) [942].

В трех крупных рандомизированных исследованиях (ENZAMET, ARCHES и TITAN) оценивали эффективность дополнительного использования антагонистов андрогеновых рецепторов к ГТ у пациентов с андрогенчувствительным метастатическим РПЖ [944–946]. В исследовании ARCHES первичной конечной точкой была выживаемость без рентгенологических признаков прогрессирования. Показатель был выше в группе комбинированной терапии (ОР 0,39 (0,3–0,5)). Примерно у 36% пациентов был небольшой объем метастазов; 25% больным проводилось местное лечение, а 18% ранее получали доцетаксел. В исследовании ENZAMET первичной конечной точкой была общая выживаемость. Показатель был выше в группе комбинированной терапии (ОР 0,67 (0,52–0,86)). Примерно 50% больных одновременно получали доцетаксел, 40% проводилось местное лечение, и примерно у половины пациентов был небольшой объем метастазов [946]. В исследовании TITAN в качестве антагониста андрогеновых рецепторов использовали апалутамид, а композитная первичная конечная точка включала выживаемость без рентгенологических признаков прогрессирования и общую выживаемость. В группе комбинированной терапии наблюдалось незначительное увеличение выживаемости без рентгенологических признаков прогрессирования (ОР 0,48 (0,39–0,6)) и повышение общей выживаемости (ОР 0,67 (0,51–0,89)). При этом 11% больных одновременно получали доцетаксел, 16% проводилось местное лечение и у 37% пациентов был небольшой объем метастазов [944].

В заключение, дополнительное назначение антагонистов андрогеновых рецепторов способствует повышению эффективности лечения, которая не отличалась в разных подгруппах. У большинства пациентов был изначально диагностирован метастатический РПЖ, и в этой подгруппе получены наиболее убедительные данные. Комбинированную терапию можно также рекомендовать при прогрессировании РПЖ после местной терапии, но пропорция таких пациентов в исследованиях была небольшой. Наконец, к настоящему времени неизвестно, эффективно ли дополнительное использование доцетаксела в комбинации с антагонистом андрогеновых рецепторов, поскольку не получено отдаленных результатов. Поскольку доцетаксел повышает токсичность терапии, не рекомендуется назначать его в комбинации с антагонистом андрогеновых рецепторов вне рамок клинических исследований.

Таблица 6.4.4. Результаты группы G исследования STAMPEDE и исследования LATITUDE

	STAMPEDE [James] [35]		**LATITUDE [Fizazi] [921]**	
	ГТ	ГТ + абиратерона ацетат + преднизон	ГТ + плацебо	ГТ + абиратерона ацетат + преднизон
n	957	960	597	602
Впервые диагностированная стадия N+	20%	19%	0	0
Впервые диагностированная стадия N+	50%	48%	100%	100%
Основные критерии включения	Пациенты, которым планируется длительная ГТ • РПЖ, впервые диагностированный на стадии M1 или N+ • местнораспространенный РПЖ (не менее 2 критериев – cT3–cT4, индекс Глисона ≥ 8, уровень ПСА ≥ 40 нг/мл) • рецидив после местного лечения с уровнем ПСА > 4 нг/мл и временем удвоения ПСА < 6 месяцев ИЛИ Уровень ПСА > 20 нг/мл ИЛИ метастазы в ЛУ ИЛИ отдаленные метастазы		РПЖ, впервые диагностированный на стадии M1 и 2 из 3 факторов риска: индекс Глисона ≥ 8, ≥ 3 очагов в костях, определяемые висцеральные метастазы	
Основной оцениваемый критерий	Общая выживаемость		Общая выживаемость Выживаемость без рентгенологических признаков прогрессирования	
Медиана наблюдения, месяцы	40		30,4	

Трехлетняя общая выживаемость	83% (ГТ + абиратерона ацетат + преднизон) 76% (ГТ)	66% (ГТ + абиратерона ацетат + преднизон) 49% (ГТ + плацебо)
ОР (95% ДИ)	0,63 (0,52–0,76)	0,62 (0,51–0,76)
Только стадия M1		
n	1002	1199
Трехлетняя общая выживаемость	Нет данных	66% (ГТ + абиратерона ацетат + преднизон) 49% (ГТ + плацебо)
ОР (95% ДИ)	0,61 (0,49–0,75)	0,62 (0,51–0,76)
ОР	Выживаемость без признаков прогрессирования (биохимических, рентгенологических, клинических или летального исхода): 0,29 (0,25–0,34)	Выживаемость без рентгенологических признаков прогрессирования: 0,49 (0,39–0,53)

Таблица 6.4.5. Результаты группы G исследования STAMPEDE и исследования LATITUDE

	ENZAMET [945]		**TITAN [944]**	
	ГТ + старый антагонист ± доцетаксел (стандартная терапия)	ГТ + энзалутамид ± доцетаксел	ГТ + плацебо	ГТ + апалутамид
n	562	563	527	525
Впервые диагностированная стадия M+	47%	48%	36%	38%
Низкий объем опухоли	47%	48%	36%	38%
Основной оцениваемый критерий	Общая выживаемость		Общая выживаемость Выживаемость без рентгенологических признаков прогрессирования	
Медиана наблюдения, мес.	34		30,4	
Трехлетняя общая выживаемость			Двухлетняя выживаемость: 84% (ГТ + апалутамид) 74% (ГТ + плацебо)	
ОР (95% ДИ)			0,67 (0,51–0,89)	

6.4.5. Выбор лечения и отбор пациентов

В настоящее время отсутствуют исследования, в которых бы сравнивали 6 циклов доцетаксела и длительную терапию абиратерона ацетатом в комбинации с преднизоном у пациентов с РПЖ, впервые выявленным на стадии M1. Тем не менее в исследовании STAMPEDE пациентов рандомизировали в группу абиратерона или доцетаксела, которые назначали в дополнение к стандартной терапии. Авторы проанализировали результаты двух экспериментальных групп, однако такое разделение не было указано в протоколе, поэтому для сравнения не хватило статистической мощности. Преимущество в выживаемости для обоих препаратов было сопоставимым [947]. Кроме того, в метаанализе не выявлено различий в общей выживаемости между двумя препаратами [948]. В систематическом обзоре и метаанализе STOPCAP показано, что абиратерона ацетат в комбинации с преднизоном является наиболее эффективной схемой [949]. Оба режима имеют специфические побочные эффекты и требуют строгого наблюдения. По этой причине выбор, скорее всего, зависит от предпочтений пациентов, специфических побочных эффектов, доступности и стоимости.

6.4.6. Отсроченное лечение при метастатическом раке предстательной железы (стадия M1)

Единственными кандидатами с метастатическим РПЖ, которым можно проводить отсроченное лечение, являются пациенты с бессимптомным РПЖ, настоятельно желающие избежать побочных эффектов. Однако учитывая, что медиана выживаемости составляет всего 42 месяца, в большинстве случаев время без лечения (до появления симптомов) будет небольшим. В литературе описан риск развития симптомов и даже смерти от РПЖ при отсутствии эффекта от ГТ [674, 683]. При выборе отсроченного лечения распространенного РПЖ пациенты должны находиться под строгим наблюдением.

6.4.7. Терапия, направленная на предстательную железу, у пациентов с впервые выявленными метастазами

Исследование HORRAD стало первым, в котором оценивали ЛТ у пациентов с метастатическим андрогенчувствительным РПЖ. Всего 432 больных было рандомизировано в группу ГТ или комбинации ГТ и ЛТ на область ПЖ. Показатели общей выживаемости не отличались (ОР 0,9 (0,7–1,14)). Медиана времени до увеличения уровня ПСА была выше в группе комбинированной терапии (ОР 0,78 (0,63–0,97)) [950]. В исследовании STAMPEDE пациентов с метастатическим КР РПЖ (n = 2061) рандомизировали в группу ГТ или комбинации ГТ и ЛТ на область ПЖ. Результаты подтвердили, что ЛТ на область первичной опухоли не повышает общую выживаемость у неотобранной когорты пациентов [918]. Однако после результатов исследования CHAARTED и до проведения анализа пациентов разделили в зависимости от объема метастазов (большой и низкий). В подгруппе небольшого объема (n = 819) выявлено преимущество в общей выживаемости для комбинированной терапии. По этой причине ЛТ на область ПЖ может быть показана пациентам с метастатическим РПЖ и небольшим объемом очагов. Следует отметить, что только 18% пациентов дополнительно получали доцетаксел, и ни одному из больных не назначали абиратерона ацетат в комбинации с преднизоном, поэтому нельзя дать рекомендаций по тройной комбинации. Кроме того, неизвестно, можно ли экстраполировать эти данные на ЛТ как на местное лечение. В настоящее время ожидаются результаты новых исследований.

В систематическом обзоре и метаанализе, включавшем два вышеуказанных рандомизированных исследования, не показано преимущества в общей выживаемости в неотобранной группе пациентов при дополнительном проведении ЛТ на область ПЖ в комбинации с ГТ (ОР 0,92, 95% ДИ 0,81–1,04, p = 0,195; хи-квадрат для оценки гетерогенности = 0,08, степень свободы = 1, p = 0,78) [951]. При этом выявлена связь между количеством метастазов и выживаемостью (абсолютное различие в трехлетней выживаемости при количестве костных метастазов не более четырех составило 7%).

6.4.8. Терапия, направленная на метастазы

Пациентам с рецидивом после местного лечения можно проводить терапию, направленную на метастазы, с целью отсрочки проведения системной терапии. В рандомизированном исследовании II фазы сравнивали терапию, направленную на метастазы, и наблюдение у пациентов с рецидивным олигометастатическим РПЖ (≤ 3 очагов). Размер выборки был небольшим (n = 62), и примерно у половины пациентов были поражены только ЛУ. Первичным оцениваемым критерием была выживаемость без ГТ, и она была выше в группе активного лечения [952]. В настоящее время отсутствуют данные об улучшении общей выживаемости. В систематическом обзоре убедительно показано, что в настоящее время этот подход остается экспериментальным [902].

6.4.9. Рекомендации по первой линии терапии метастатического рака предстательной железы

Рекомендации	**СР**
Пациентам с симптоматическим РПЖ стадии M1 показана ранняя ГТ для облегчения симптомов и снижения риска потенциально серьезных последствий распространенного рака (компрессии спинного мозга, патологических переломов, обструкции мочеточника)	Сильная
Предлагайте антагонисты ЛГРГ, особенно пациентам с угрозой компрессии спинного мозга или инфравезикальной обструкцией	Слабая
Пациентам с РПЖ стадии M1 и угрозой таких осложнений, как компрессия спинного мозга или патологические переломы, показано хирургическое лечение и/или ЛТ	Сильная
Пациентам с бессимптомным РПЖ стадии M1 показана ранняя ГТ	Слабая
Хорошо информированным пациентам с бессимптомным РПЖ стадии M1 можно предлагать позднюю ГТ во избежание побочных эффектов, связанных с лечением, при условии возможности тщательного мониторирования	Слабая
У пациентов с РПЖ стадии M1, которые получают аналоги ЛГРГ, кратковременный курс антиандрогенов позволяет снизить риск возникновения эффекта «вспышки»	Слабая
Монотерапия антиандрогенами у пациентов с РПЖ стадии M1 не показана	Сильная
Пациентам с РПЖ, выявленным на стадии M1, показана ГТ в комбинации с ХТ (доцетакселом) при условии отсутствия противопоказаний к ХТ	Сильная
ГТ в комбинации с абиратерона ацетатом и преднизоном или апалутамидом или энзалутамидом показана пациентам с РПЖ, выявленным на стадии M1, у которых нет противопоказаний к этим препаратам	Сильная
ГТ в комбинации с ЛТ на область ПЖ показана пациентам с РПЖ, выявленным на стадии M1, и небольшим объемом очагов по критериям исследования CHAARTED	Сильная
Пациентам с РПЖ стадии M1 и большим объемом очагов (по критериям исследования CHAARTED) не показана комбинация ГТ с любым методом местного лечения (ЛТ/РПЭ) вне рамок клинических исследований (за исключением необходимости паллиативного лечения)	Сильная

6.5. Лечение: кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы

6.5.1. Определение кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы

Кастрационный уровень тестостерона в крови (< 50 нг/дл или < 1,7 нмоль/л) в сочетании с одним из следующего:

- биохимические признаки прогрессирования: три последовательных повышения уровня ПСА, определенные с интервалом не менее одной недели, в результате чего уровень ПСА увеличился в двух измерениях на 50% выше надира и составляет > 2 нг/мл;
- рентгенологические признаки прогрессирования: появление двух и более костных метастазов на остеосцинтиграфии или увеличение очагов в мягких тканях по критериям RECIST [953]. Роль одних клинических признаков прогрессирования остается противоречивой и требует дополнительного изучения. Их недостаточно для постановки диагноза КР РПЖ.

6.5.2. Лечение кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы – общие аспекты

Выбор лечения КР РПЖ зависит от многих факторов, включая следующие:

- ранее проводимое лечение метастатического и неметастатического андрогенчувствительного РПЖ;
- ранее проводимое лечение метастатического КР РПЖ;
- эффективность предыдущего лечения и темп прогрессирования РПЖ;
- описанная перекрестная резистентность между препаратами, воздействующими на рецептор к андрогенам;
- сопутствующие препараты и известные лекарственные взаимодействия (см. утвержденное резюме по характеристикам препаратов);
- известные генетические изменения;
- известные гистологические варианты и нарушения репарации ДНК (рассмотреть препараты платины или таргетную терапию, например ингибиторы поли-(АДФ-рибоза)полимеразы (PARP) (пока не одобрены, но опубликованы первые результаты исследований III фазы));
- одобрение препаратов и покрытие страховкой в отдельных странах;
- доступные клинические исследования.

В Европе для лечения метастатического КР РПЖ одобрены доцетаксел, абиратерон/преднизолон, энзалутамид, кабазитаксел и радий-223. Как правило, не рекомендуется последовательно назначать препараты, влияющие на андрогеновые рецепторы, например абиратерон/преднизолон и энзалутамид, особенно при быстром прогрессировании на фоне ГТ и первого антагониста андрогеновых рецепторов (≤ 12 месяцев) и высоком риске быстрого прогрессирования [954, 955]. Если можно только последовательно назначить антагонисты андрогеновых рецепторов, вначале предпочтительно использовать абиратерон, а затем энзалутамид, как показано в проспективном исследовании с переходом между группами [956].

Кроме того, убедительно доказана эффективность раннего включения кабазитаксела в последовательную терапию [954].

При клинических параметрах агрессивного течения, например раннем прогрессировании до метастатического КР РПЖ, большом объеме опухоли, быстром темпе прогрессирования, висцеральных метастазах, плохих геномных характеристиках (p53, RB, myc), рекомендуется назначать химиотерапию или включать пациентов в клинические исследования, вместо использования антагониста андрогеновых рецепторов [957]. Во всех случаях предпочтительным является включение в клинические исследования.

Генетическое секвенирование первичной опухоли, жидкостную биопсию внеклеточной циркулирующей опухолевой ДНК (ctDNA) или анализ свежих биоптатов метастазов рекомендуется проводить на ранних этапах или при диагностике КР РПЖ. Спорными вопросами для генетического анализа остаются качество тканей, доступность молекулярных опухолевых панелей и интерпретация результатов. Опубликованы данные 1-го уровня доказательности по применению ингибиторов PARP [958]. Микросателлитная нестабильность редко встречается при РПЖ, но FDA одобрило к применению пембролизумаб при высоком уровне микросателлитной нестабильности [959, 960], и он может стать эффективным дополнительным вариантом терапии.

6.5.3. Неметастатический кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы

Частое определение уровня ПСА позволяет раньше выявить прогрессирование заболевания. Примерно у 1/3 мужчин с повышением уровня ПСА в течение двух лет развиваются метастазы в кости, выявляемые на остеосцинтиграфии [961].

У пациентов с КР РПЖ и отсутствием отдаленных метастазов на остеосцинтиграфии и КТ исходный уровень, скорость нарастания и время удвоения ПСА связаны со временем до первого метастаза в кости, выживаемостью без метастазов и общей выживаемостью [961, 962]. Эти факторы можно использовать для отбора пациентов, у которых необходимо исключать развитие метастазов. Группа рентгенологических исследований для выявления распространенного рецидива РПЖ (RADAR) опубликовала консенсус [963], по которому при достижении уровня ПСА 2 нг/мл необходимо выполнить остеосцинтиграфию и КТ. При отрицательном результате и отсутствии клинических проявлений они проводятся бесповторно при уровне ПСА 5 нг/мл и каждый раз после удвоения уровня ПСА (измерение каждые три месяца). При наличии симптомов обследование проводится вне зависимости от уровня ПСА. С развитием более чувствительных методов визуализации, таких как ПЭТ/КТ с ПСМА или МРТ всего тела, метастатический КР РПЖ будет диагностирован на ранней стадии у большего количества пациентов.

В трех крупных рандомизированных исследованиях III фазы, PROSPER [630], SPARTAN [964] и ARAMIS [631], первичным оцениваемым критерием была выживаемость без метастазов у пациентов с неметастатическим КР РПЖ, которые получали энзалутамид (PROSPER) и плацебо или апалутамид (SPARTAN) и плацебо или даролутамид (ARAMIS) соответственно. Отсутствие метастазов было подтверждено на КТ и остеосцинтиграфии. В исследования были включены только больные с высоким риском метастазов и коротким временем удвоения ПСА (10 месяцев и ниже; у 2/3 оно составило < 6 месяцев). Во всех исследованиях показано увеличение выживаемости без метастазов (PROSPER: медиана 36,6 месяца в группе энзалутамида и 14,7 месяца в группе плацебо (ОР для метастазов или летального исхода 0,29; 95% ДИ 0,24–0,35, p < 0,001); SPARTAN: медиана выживаемости без метастазов составила 40,5 месяца в группе апалутамида по сравнению с 16,2 месяца в группе плацебо (ОР для метастазов или летального исхода 0,28, 95% ДИ 0,23–0,35, p < 0,001); ARAMIS: медиана выживаемости без метастазов 40,4 месяца в группе даролутамида и 18,4 месяца в группе плацебо (ОР 0,41, 95% ДИ 0,34–0,50; двусторонний p < 0,0001)). Ни в одном из исследований не показано преимущества в выживаемости при медиане наблюдения около 20 месяцев. Учитывая длительный характер терапии, направленной на андрогеновые рецепторы, при бессимптомном РПЖ следует учитывать потенциальные нежелательные явления и предоставлять пациентам необходимую информацию.

6.5.4. Метастатический кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы

Ниже в данном разделе обсуждается лечение пациентов с подтвержденным метастатическим КР РПЖ.

6.5.4.1. Стандартная гормональная терапия при кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы

В конечном счете у пациентов с РПЖ развиваются признаки прогрессирования, несмотря на кастрацию. В двух исследованиях показано недостоверное преимущество в выживаемости у пациентов, получающих аналоги ЛГРГ в рамках второй и третьей линии терапии [965, 966]. Тем не менее при отсутствии проспективных данных даже небольшое потенциальное преимущество продолжения кастрационной терапии перевешивает минимальный риск лечения. Кроме того, почти все последующие варианты лечения изучались у пациентов на фоне продолжающейся ГТ, и поэтому ее необходимо продолжать до конца жизни.

Таблица 6.5.1. Рандомизированные контролируемые исследования III фазы – первая линия терапии КР РПЖ

Автор, иследование	Изучаемый препарат (n)	Группа сравнения (n)	Критерии отбора	Основные результаты
Доцетаксел				
SWOG 99-16 Petrylak D.P. и соавт., 2004 [967]	Доцетаксел/ эстрамустин каждые 3 недели 60 мг/кг^2, эстрамустин 3 × 280 мг/сут	Митоксантрон каждые 3 недели 12 мг/м^2, преднизон 5 мг 2 р/сут		Общая выживаемость: 17,52 и 15,6 месяца (p = 0,02, ОР 0,80, 95% ДИ 0,67–0,97). ВБП: 6,3 и 3,2 месяца (p < 0,001)

TAX 327 2008 [968, 969]	Доцетаксел каждые 3 недели 75 мг/кг^2, преднизон 5 мг 2 р/сут или доцетаксел 1 раз в неделю 30 мг/м^2, преднизон 5 мг 2 р/сут	Митоксантрон каждые 3 недели 12 мг/м^2, преднизон 5 мг 2 р/сут		Общая выживаемость: 19,2 месяца для режима 1 раз в 3 недели, 17,8 месяца для режима 1 раз в неделю и 16,3 в контрольной группе (p = 0,004, ОР 0,79, 95% ДИ 0,67–0,93)
Абиратерон				
COU-AA-302 Ryan C.J. и соавт., 2013 [970-972]	Абиратерон + преднизон	Плацебо + преднизон	• Не проводилась ХТ доцетакселом • Показатель общего состояния ECOG 0–1 • Биохимические или рентгенологические признаки прогрессирования • Отсутствие симптомов или симптомы легкой степени • Отсутствие висцеральных метастазов	Общая выживаемость: 34,7 и 30,3 месяца (ОР 0,81, p = 0,0033). Наблюдение: 49,2 месяца. ВБП: 16,5 и 8,3 месяца (p < 0,0001)
Энзалутамид				
PREVAIL Beer T.M. и соавт., 2014 [973]	Энзалутамид	Плацебо	• Ранее не проводилась ХТ доцетакселом • Показатель общего состояния ECOG 0–1 • Биохимические или рентгенологические признаки прогрессирования • Отсутствие симптомов или симптомы легкой степени • У 10% пациентов висцеральные метастазы	Общая выживаемость: 32,4 и 30,2 месяца (p < 0,001). Наблюдение: 22 месяца (p < 0,001, ОР 0,71, 95% ДИ 0,60–0,84). Выживаемость без рентгенологических признаков прогрессирования: 20,0 и 5,4 месяца. ОР 0,186 (95% ДИ 0,15–0,23), p < 0,0001
Sipuleucel-T				
Kantoff P.W. и соавт. [974]	Sipuleucel-T [615]	Плацебо [615]	• Некоторым ранее проводилась ХТ доцетакселом. • Показатель общего состояния ECOG 0–1. • Отсутствие симптомов или небольшая симптоматика	Общая выживаемость: 25,8 и 21,7 месяца (p = 0,03, ОР 0,78, 95% ДИ 0,61–0,98). Наблюдение: 34,1 месяца. ВБП: 3,7 и 3,6 месяца (нет различий)
Small E.J. и соавт., 2006 [976]	Sipuleucel-T [749]	Плацебо [96]	• Показатель общего состояния ECOG 0–1 • Отсутствие висцеральных метастазов • Отсутствие боли, связанной с поражением костей или опухолью • Отсутствие терапии кортикостероидами в анамнезе	Общая выживаемость: 25,9 и 21,4 месяца (p = 0,01). Наблюдение: 36 месяцев. ВБП: 11,7 и 10,0 недель

6.5.5. Терапия первой линии метастатического кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы

6.5.5.1. Абиратерон

В исследовании III фазы COU-AA-302 рандомизировали 1088 больных с метастатическим КР РПЖ и отсутствием или незначительными симптомами, ранее не получавших ХТ, в группу абиратерона ацетата и плацебо (в обоих случаях в комбинации с преднизоном) [970]. Критерием исключения было наличие висцеральных метастазов. Основными факторами стратификации были общее состояние по шкале ECOG 0 или 1 балл и отсутствие или незначительные симптомы. В исследовании были две комбинированные первичные точки: общая выживаемость и выживаемость без рентгенологических признаков прогрессирования. При медиане наблюдения 22,2 месяца показано преимущество в выживаемости без рентгенологических признаков прогрессирования (медиана 16,5 и 8,3 месяца, ОР 0,52, p < 0,001), после чего был раскрыт код исследования. Окончательный анализ при медиане наблюдения 49,2 месяца свидетельствует об общей выживаемости (34,7 и 30,3 месяца, ОР 0,81, 95% ДИ% 0,70–0,93, p = 0,0033) [972]. В группе абиратерона чаще наблюдались побочные эффекты, преимущественно 1–2-й степени, связанные с минералокортикоидной активностью и функцией печени. В анализе подгрупп показана сопоставимая эффективность препарата у пациентов пожилого возраста (> 75 лет) [977].

6.5.5.2. Энзалутамид

В исследование III фазы (PREVAIL) [973] сравнивали энзалутамид и плацебо в аналогичной популяции. Наличие висцеральных метастазов не было критерием исключения, но пропорция таких пациентов была небольшой. Назначение кортикостероидов допускалось, но не было обязательным. Исследование PREVAIL включало 1717 больных, не получавших ХТ. Результаты свидетельствуют об увеличении времени до рентгенологических признаков прогрессирования (ОР 0,186, ДИ 0,15–0,23, p < 0,0001) и общей выживаемости (ОР 0,706, ДИ 0,6–0,84, p < 0,001). У 78% пациентов наблюдалось снижение уровня ПСА на 50% и более. Самые частые нежелательные явления включали слабость и артериальную гипертензию. Эффективность и переносимость энзалутамида были сопоставимыми у мужчин в возрасте > 75 лет [978] и не зависели от наличия висцеральных метастазов [979]. В подгруппе больных с метастазами в печень не наблюдалось преимущества в общей выживаемости [979, 980].

В исследовании II фазы TERRAIN, в котором сравнивали энзалутамид и бикалутамид (50 мг) [981], показано улучшение ВБП (15,7 и 5,8 месяца, ОР 0,44, p < 0,0001) в группе энзалутамида. При окончательном анализе отдаленных результатов подтверждено преимущество в общей выживаемости и выживаемости без рентгенологических признаков прогрессирования [982].

6.5.5.3. Доцетаксел

ХТ на основе доцетаксела позволяет увеличить медиану выживаемости на 2–2,9 месяца по сравнению с комбинацией митоксантрона и преднизона [969, 983]. Стандарт ХТ первой линии – доцетаксел по 75 мг/м2 каждые 3 недели в комбинации с преднизоном по 5 мг 2 р/сут, до 10 циклов. Преднизон можно не использовать при наличии к нему противопоказаний или отсутствии выраженных симптомов. Независимыми прогностическими факторами эффективности доцетаксела являются наличие висцеральных метастазов, боль, анемия (гемоглобин < 130 г/л), отрицательная динамика на остеосцинтиграфии и назначение эстрамустина перед доцетакселом. Пациентов можно распределить на три группы риска: низкого (0–1 фактор), промежуточного (2 фактора) и высокого риска (3–4 фактора), которым соответствовали три различные медианы общей выживаемости: 25,7, 18,7 и 12,8 месяца соответственно [984].

Возраст сам по себе не является противопоказанием к назначению доцетаксела [985], но следует уделить большее внимание тщательному мониторингу и сопутствующим заболеваниям, как обсуждалось в разделе 5.4 [986]. Ранее считалось, что мужчины с метастатическим КР РПЖ не перенесут стандартный режим ХТ доцетакселом (50 мг/м2 каждые 2 недели), но они хорошо его переносят. При этом отмечается низкая частота нежелательных явлений 3–4-й степени и длительный интервал времени до рецидива [987].

6.5.5.4. Sipuleucel-T

В 2010 г. в исследовании III фазы Sipuleucel-T показано преимущество в выживаемости у пациентов с метастатическим КР РПЖ (n = 512) [962]. При медиане наблюдения 34 месяца медиана выживаемости в группе Sipuleucel-T составила 25,8 месяца по сравнению с 21,7 месяца в группе плацебо, со статистически значимым ОР 0,78 (p = 0,03). Примечательно, что в обеих группах не наблюдалось снижения уровня ПСА, а показатели ВБП были сопоставимы. Общая переносимость была приемлемой, но частота нежелательных явлений 1–2-й степени, связанных с цитокинами, была выше в группе Sipuleucel-T при одинаковой частоте нежелательных явлений 3–4-й степени. В Европе Sipuleucel-T не доступен (лицензия отозвана).

Таблица 6.5.2. Рандомизированные контролированные исследования терапии второй линии метастатического КР РПЖ*

Автор	Изучаемый препарат (n)	Группа сравнения (n)	Критерии отбора	Основные результаты
Абиратерон				
Fizazi и соавт., 2012 [988]	Абиратерон + преднизон	Плацебо + преднизон	• Ранее проводилась ХТ доцетакселом • Показатель общего состояния ECOG 0–2 • Биохимические или радиологические признаки прогрессирования	Общая выживаемость: 15,8 и 11,2 месяца (p < 0,0001). Наблюдение: 20,2 месяца. Выживаемость без радиологического прогрессирования: без изменений
de Bono и соавт., 2011 [989]				Общая выживаемость: 14,8 и 10,9 месяца (p < 0,001, ОР 0,65, 95% ДИ 0,54–0,77). Наблюдение: 12,8 месяца. Выживаемость без радиологического прогрессирования: 5,6 и 3,6 месяца

Ra-223				
Parker и соавт., 2013 [990]	Ra-223	Плацебо	• Ранее проводилась или не проводилась ХТ доцетакселом • Показатель общего состояния ECOG 0–2 • Два или более очагов в костях • Отсутствие висцеральных метастазов	Общая выживаемость: 14,9 и 11,3 месяца (p = 0,002, ОР 0,61, 95% ДИ 0,46–0,81). По всем дополнительным критериям эффективности преимущество над наилучшим стандартным лечением
Кабазитаксел				
Bahl и соавт., 2013 [991]	Кабазитаксел + преднизон	Митоксантрон + преднизон	• Ранее проводилась ХТ доцетакселом • Показатель общего состояния ECOG 0–2	Общая выживаемость: 318/378 и 346/377 явлений (ОР 2,11; 95% ДИ 1,33–3,33). Наблюдение: 25,5 месяца Общая выживаемость ≥ 2 лет: 27% и 16% ВБП: –
deBono и соавт., 2010 [992]				Общая выживаемость: 15,1 и 12,7 месяца (p < 0,0001, ОР 0,70, 95% ДИ 0,59–0,83). Наблюдение: 12,8 месяца. ВБП: 2,8 и 1,4 месяца (p < 0,0001, ОР 0,74, 95% ДИ 0,64–0,86)
De Wit и соавт., 2019 [954]	Кабазитаксел (25 мг/м^2 Q3W) + преднизон + Г-КСФ	Абиратерон + преднизон ИЛИ Энзалутамид (антагонист андрогеновых рецепторов)	• Ранее проводимая терапия доцетакселом • Прогрессирование в течение ≤ 12 месяцев на фоне других антагонистов андрогеновых рецепторов (до или после доцетаксела)	Медиана общей выживаемости 13,6 и 11,0 месяца (p = 0,008, ОР 0,64, 95% ДИ 0,46–0,89). Выживаемость без рентгенологических признаков прогрессирования: 8,0 и 3,7 месяца (p < 0,001, ОР 0,54, 95% ДИ 0,40–0,73). Наблюдение: 9,2 месяца
Энзалутамид				
Scher и соавт., 2012 [993]	Энзалутамид	Плацебо	• Ранее проводилась ХТ доцетакселом • Показатель общего состояния ECOG 0–2	Общая выживаемость: 18,4 и 13,6 месяца (p< 0,001, ОР 0,63, 95% ДИ 0,53–0,75). Наблюдение: 14,4 месяца. Выживаемость без радиологического прогрессирования: 8,3 и 2,9 месяца (ОР 0,40, 95% ДИ 0,35–0,47, p < 0,0001)
Ингибитор PARP				
Hussain и соавт., 2019 [958]	Олапариб	Абиратерон + преднизолон или энзалутамид; при прогрессировании допускался переход между группами	• Ранее проводимая терапия антагонистами андрогеновых рецепторов, изменения в когорте A: BRCA1, BRCA2 или ATM	Выживаемость без рентгенологических признаков прогрессирования: 7,39 и 3,55 месяца (p < 0,0001; ОР 0,34; 95% ДИ 0,25–0,47). Частота объективного ответа: 33,3% и 2,3% (ОР 20,86, 95% ДИ 4,18–379,18)

** Включены только исследования, в которых показатели выживаемости были первичным оцениваемым критерием.*

6.5.6. Терапия второй линии при метастатическом кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы

У всех пациентов с метастатическим КР РПЖ, которые получают лечение, в конечном счете развивается прогрессирование. В таблице 6.5.2 представлены все варианты лечения метастатического КР РПЖ. Данные высокого уровня доказательности получены только для терапии второй линии после первой линии ХТ доцетакселом и для терапии третьей линии.

6.5.6.1. Кабазитаксел

Кабазитаксел – это новое производное таксанов, которое обладает активностью при РПЖ, резистентном к доцетакселу. Его изучали в крупном проспективном рандомизированном исследовании III фазы (TROPIC), в котором сравнивали комбинацию кабазитаксела и преднизона с комбинацией митоксантрона и преднизона у 755 пациентов с КР РПЖ, у которых развилось прогрессирование после или во время ХТ на основе доцетаксела [992]. Больные получили не менее 10 циклов кабазитаксела (25 мг/м^2) или митоксантрона (12 мг/м^2) в комбинации с преднизоном (10 мг/сут) соответственно. Основными оцениваемыми критериями были общая выживаемость и ВБП, а дополнительными – ответ на лечение и безопасность. В группе кабазитаксела была выше общая выживаемость: 15,1 месяца по сравнению с 12,7 месяца ($p < 0,0001$). Также в группе кабазитаксела показано улучшение ВБП (2,8 и 1,4 месяца, $p < 0,0001$), эффективности в соответствии с критериями RECIST (14,4 и 4,4%, $p < 0,005$) и частоты снижения уровня ПСА (39,2 и 17,8%, $p < 0,0002$). Частота нежелательных явлений 3–4-й степени по критериям ВОЗ была в группе кабазитаксела, включая гематологическую токсичность (68,2 и 47,3%, $p < 0,0002$) и другие нежелательные явления (57,4 и 39,8%, $p < 0,0002$) [994]. В двух постмаркетинговых рандомизированных исследованиях III фазы было показано отсутствие преимущества кабазитаксела перед доцетакселом в рамках терапии первой линии. Кроме того, в рамках второй линии доза кабазитаксела 20 мг/м^2 не уступает дозе 25 мг/м^2 по общей выживаемости, но имеет меньшую токсичность. По этой причине рекомендуется использовать более низкую дозу [995, 996]. Кабазитаксел предпочтительно назначать в комбинации с Г-КСФ, и его должны использовать только врачи, имеющие опыт лечения нейтропении и сепсиса [997].

6.5.6.2. Абиратерона ацетат у пациентов, которые получали доцетаксел

В крупном исследовании III фазы COU-AA-301 получены положительные предварительные результаты при медиане наблюдения 12,8 месяца [989]. Позднее опубликованы окончательные результаты [988]. Всего 1195 пациентов с метастатическим КР РПЖ, у которых развилось прогрессирование по критериям PCWG2 после ХТ доцетакселом (максимум два режима ХТ), были рандомизированы в группу абиратерона ацетата или плацебо в соотношении 2:1. Основной целью исследования была общая выживаемость, с запланированным ОР 0,8 в пользу абиратерона. При медиане наблюдения 20,2 месяца медиана выживаемости в группе абиратерона составила 15,8 месяца по сравнению с 11,2 месяца в группе плацебо (ОР 0,74, $p < 0,001$). Преимущество в выживаемости не зависело от возраста, исходной интенсивности боли и типа прогрессирования. Все дополнительные показатели также были в пользу абиратерона (ПСА, рентгенологический ответ, время до биохимических или объективных признаков прогрессирования). Между двумя группами не наблюдалось статистически значимых различий по основным нежелательным явлениям 3–4-й степени, но в группе абиратерона чаще встречались осложнения, связанные с минералокортикоидной активностью, преимущественно 1–2-й степени (задержка жидкости, отеки или гипокалиемия).

6.5.6.3. Энзалутамид у пациентов, которые получали доцетаксел

В 2012 г. опубликован запланированный промежуточный анализ исследования AFFIRM [993], в котором рандомизировано 1199 пациентов с метастатическим КР РПЖ, у которых развилось прогрессирование после ХТ доцетакселом по критериям PCWG2 (2:1 в группе энзалутамида и плацебо). В исследовании допускалось назначение кортикостероидов и их получали 30% больных. Основным оцениваемым критерием исследования была общая выживаемость с ожидаемым преимуществом в ОР 0,76 в пользу энзалутамида. При медиане наблюдения 14,4 месяца медиана выживаемости в группе энзалутамида составила 18,4 месяца по сравнению с 13,6 месяца в группе плацебо (ОР 0,63, $p < 0,001$). На основании этих данных в исследовании был раскрыт код протокола. Преимущество в выживаемости не зависело от возраста, исходной интенсивности боли и типа прогрессирования. В окончательном анализе с более длительным периодом наблюдения подтверждено преимущество в выживаемости, несмотря на переход между группами и интенсивное лечение после прогрессирования [992]. Энзалутамид также эффективен у пациентов с висцеральными метастазами.

Все дополнительные показатели также были в пользу энзалутамида (ПСА, изменение очагов в мягких тканях, качество жизни, время до биохимических или объективных признаков прогрессирования). Между двумя группами не наблюдалось различий по частоте нежелательных явлений, а частота нежелательных явлений 3–4-й степени была ниже в группе энзалутамида. Следует отметить, что у 0,6% пациентов в группе энзалутамида развились судороги (ни у одного из больных в группе плацебо).

6.5.6.4. Ra-223

Единственным специфическим для костной ткани радиоизотопом, для которого показано преимущество в выживаемости, остается альфарадин, Ra-233, дающий альфа-излучение. В крупном исследовании III фазы (ALSYMPCA) 921 пациент с симптоматическим КР РПЖ, с неэффективностью или противопоказаниями к ХТ доцетакселом, был рандомизирован в группу 6 инъекций альфарадина в дозе 50 кБк/кг или плацебо. Основным оцениваемым критерием исследования была общая выживаемость. В группе альфарадина наблюдалось повышение общей выживаемости на 3,6 месяца (ОР 0,70; p < 0,001) [990], а также увеличение времени до первого скелетного явления и улучшение качества жизни. Нежелательные явления были минимальными и, кроме немного более высокой частоты гематологической токсичности и диареи, не отличались от группы плацебо [990]. Эффективность и безопасность Ra-223 не зависят от того, получал ли пациент доцетаксел или нет [998]. По соображениям безопасности показания к Ra-223 ограничены пациентами, получавшими доцетаксел и не менее одного антагониста андрогеновых рецепторов [999]. Раннее применение Ra-223 в комбинации с абиратерона ацетатом и преднизолоном повышает риски переломов и летального исхода, особенно у пациентов, которые не получают антирезорбтивные препараты [1000].

6.5.7. Лечение пациентов с метастатическим кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы, которые получали доцетаксел и одну линию гормональной терапии

Очевидно, что кабазитаксел является самым эффективным препаратом для пациентов с быстрым прогрессированием РПЖ на фоне антагонистов андрогеновых рецепторов (< 12 месяцев). В рандомизированном исследовании III фазы с открытым приемом CARD оценивали терапию кабазитакселом после доцетаксела и одной линии антагонистов андрогеновых рецепторов (абиратерон плюс преднизолон или энзалутамид) [954]. Исследование включало пациентов с прогрессированием метастатического КР РПЖ в течение менее 12 месяцев на фоне терапии абиратероном или энзалутамидом. В группе кабазитаксела выживаемость без рентгенологических признаков прогрессирования более чем в 2 раза превышала показатели в группе другого антагониста андрогеновых рецепторов и снижала риск смерти на 36%. Выживаемость без рентгенологических признаков прогрессирования на фоне кабазитаксела была выше, вне зависимости от последовательности антагонистов андрогеновых рецепторов и того, назначался ли доцетаксел до или после первого антагониста.

Вопрос терапии после доцетаксела и одной линии ГТ у пациентов с метастатическим КР РПЖ и длительностью ответа на абиратерон или энзалутамид в рамках первой линии терапии > 12 месяцев остается открытым. Возможные варианты включают Ra-223 или ХТ второй линии (кабазитаксел) [1001]. Следует отметить, что последующие линии терапии менее эффективны [1002, 1003], и описана перекрестная резистентность между энзалутамидом и абиратероном [1004, 1005]. По данным первых исследований, ингибиторы PARP дают высокие показатели ответа у мужчин с дефицитом соматической гомологичной рекомбинации. Показатели ответа у пациентов, которые получали доцетаксел и не менее одного нового гормонального препарата, в случае гомозиготной делеции или делетирующей мутации генов, участвующих в репарации ДНК, составляют 88% [1006].

Примечательно, что в исследовании II фазы, в котором рандомизировали 142 пациента в группу комбинации олапариба и абиратерона (n = 71) и комбинации плацебо и абиратерона (n = 71), эффективность не зависела от статуса соматической гомологичной рекомбинации. Комбинированная терапия имеет высокую токсичность, и частота серьезных нежелательных явлений составляет 34% по сравнению с 18% в группе абиратерона и плацебо [1007]. Хотя эти препараты еще не доступны в клинической практике, они предлагают прекрасную возможность проводить лечение с учетом профиля мутаций опухоли [960].

В рандомизированном исследовании III фазы (PROfound) сравнивали ингибитор PARP олапариб с альтернативным антагонистом андрогеновых рецепторов у пациентов с прогрессированием метастатического КР РПЖ на фоне антагониста и изменением как минимум одного качественного гена, участвующего в репарации ДНК. Большинство пациентов ранее получали одну-две линии ХТ и до двух антагонистов андрогеновых рецепторов [958]. Выживаемость без рентгенологических признаков прогрессирования оценивалась при независимом централизованном ана-

лизе с ослеплением. В общей когорте пациентов эффективность была выше в группе олапариба (ОР 0,49, 95% ДИ 0,38–0,63). Промежуточные результаты свидетельствуют о статистически незначимом повышении общей выживаемости у пациентов с мутациями BRCA1/2 или ATM (когорта A) (ОР 0,64, 95% ДИ 0,43–0,97), а также в когорте A и у больных с любыми мутациями генов, участвующих в репарации ДНК (когорта B) (ОР 0,67, 95% ДИ 0,49–0,93). Следует отметить, что 80,6% пациентов в когорте A и 84,6% в когорте B, у которых развилось прогрессирование на фоне энзалутамида/абиратерона, перешли в группу олапариба по решению врача. При анализе пациентов группы B с централизованным пересмотром с ослеплением не выявлено преимущества в группе олапариба по выживаемости без рентгенологических признаков прогрессирования (ОР 0,88, 95% ДИ 0,58–1,36) или общей выживаемости (ОР 0,73, 95% ДИ 0,45–1,23), однако при оценке выживаемости без рентгенологических признаков прогрессирования исследователем показано преимущество олапариба (ОР 0,60, 95% ДИ > 0,39–0,93).

Наиболее частые нежелательные явления в группе олапариба и энзалутамида/абиратерона включали анемию (46,1 и 15,4%), тошноту (41,4 и 19,2%), снижение аппетита (30,1 и 17,7%) и усталость (26,2 и 20,8%). При этом 16,4% пациентов, получавших олапариб, прекратили лечение из-за нежелательных явлений по сравнению с 8,5% в группе антагониста андрогеновых рецепторов. Примечательно, что у 4,3% в группе олапариба развилась тромбоэмболия легочной артерии по сравнению с 0,8% в группе энзалутамида/абиратерона, однако ни в одном из случаев она не привела к летальному исходу. Это исследование стало первым, в котором показана эффективность генетического анализа и прецизионной медицины при метастатическом КР РПЖ.

FDA одобрило к применению ингибитор PD-1 пембролизумаб при нарушении механизма репарации неспаренных оснований ДНК, вне зависимости от типа опухоли, и его можно применять при РПЖ.

6.5.8. Терапия простатическим-специфическим мембранным антигеном (ПСМА), меченным галлием

6.5.8.1. Введение

В 1990-х гг. разработан ряд радиофармацевтических препаратов для лечения боли в костях, связанной с метастазами РПЖ, включая фосфор-32, стронций-89, иттрий-90, самарий-153 и рений-186 [1008]. Эти препараты эффективны для паллиативного лечения, уменьшения выраженности болевого синдрома и улучшения качества жизни, особенно при наличии множественных метастазов в костях. Однако ни один из них не получил широкого применения. Ra-223 стал первым препаратом, для которого показано преимущество в выживаемости (см. раздел 6.5.5.4).

6.5.8.2. ерапия на основе ПСМА

Широкое применение ПСМА в качестве диагностического изотопа для ПЭТ/КТ и понимание того, что он позволяет выявить больше метастатических очагов, привело к попыткам замены изотопа для визуализации на изотоп для лечения РПЖ, который будет накапливаться в местах локализации опухоли (тераностика) [1009]. После выявления мишени у пациентов с метастатическим РПЖ, как правило с помощью ПСМА, меченного 68Ga, можно использовать терапевтические радиофармацевтические препараты, меченные изотопами с бета- (лютеций-177 или иттрий-90) или альфа-излучением (актиний-225). В настоящее время все препараты остаются экспериментальными.

6.5.8.3. ПСМА, меченный лютецием (Lu)

Наиболее убедительные данные получены для терапевтического радиофармацевтического Lu-ПСМА-617. В 2014 г. проведено лечение первого пациента. В ранних клинических исследованиях, в которых оценивали безопасность и эффективность терапии Lu-ПСМА, получены перспективные результаты, несмотря на то что у значительной части пациентов РПЖ прогрессировал на фоне множества препаратов [1010]. К настоящему времени опубликованы в основном одноцентровые исследования. Рандомизированных исследований не проводилось [1011]. Недавно опубликованы результаты неконтролируемых проспективных исследований II фазы [1012, 1013], свидетельствующие о высоких показателях ответа и низкой токсичности. В настоящее время проводятся исследования, в которых должны быть получены более убедительные результаты.

6.5.9. Мониторинг терапии

Исходное обследование должно включать анамнез и клиническое исследование, а также анализы крови (уровень ПСА, общий анализ крови, показатели функции почек, печеночные пробы, щелоч-

ная фосфатаза), остеосцинтиграфию и КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза [1014]. Роль ПЭТ/КТ с ПСМА при прогрессировании КР РПЖ не определена, и, по всей видимости, метод не настолько эффективен, как у пациентов с биохимическим рецидивом или больных, не получавших ГТ. В литературе описаны «вспышки», повышение экспрессии ПСМА и несовпадение результатов по сравнению с динамикой ПСА или прогрессированием на фоне антагонистов андрогеновых рецепторов [1015]. Сам по себе уровень ПСА не является достоверным показателем [1016] активности заболевания при распространенном КР РПЖ, поскольку висцеральные метастазы могут развиваться без повышения уровня ПСА [1017]. Вместо этого группа PCWG2 рекомендует использовать для наблюдения мужчин с КР РПЖ комбинацию остеосцинтиграфии и КТ, уровня ПСА и клинического ответа [983]. Большинство экспертов на последней согласительной конференции 2015 г. (Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC)) предложили повторять анализы крови и клиническое обследование каждые два-три месяца, а остеосцинтиграфию и КТ как минимум каждые 6 месяцев, даже при отсутствии клинических показаний [1014]. Это отражает тот факт, что препараты, для которых показано преимущество в выживаемости, обладают токсичностью и требуют значительных расходов, поэтому пациентам без объективного ответа необходимо изменять схему лечения. Рабочая группа подчеркивает, что прекращение терапии не должно быть основано только на повышении уровня ПСА. Следует использовать не менее двух из трех критериев (биохимические, рентгенологические или клинические признаки прогрессирования). В целях исследования в обновленных рекомендациях PCWG3 придается больше значения описанию прогрессирования имеющихся очагов и внесена концепция «больше клинически неэффективен», чтобы подчеркнуть различие между первыми признаками прогрессирования и необходимостью завершать или изменять лечение [1018]. Эти рекомендации представляются целесообразными для клинической практики вне рамок исследований.

6.5.10. Когда необходимо менять терапию

Время изменения терапии метастатического КР РПЖ остается предметом для обсуждения, хотя общепринято, что при появлении симптомов прогрессирования необходимо начинать или менять терапию. Поскольку увеличивается число эффективных препаратов, а в литературе нет прямых сравнительных исследований эффективности различных последовательностей, непонятно, как правильно выбирать терапию второй линии. В отсутствие других данных для определения последовательности терапии необходимо использовать критерии включения регистрационных исследований [954].

Для стратификации пациентов используют шкалу общего состояния ECOG. Как правило, пациенты с показателем общего состояния 0–1 балл переносят лечение, а при показателе 2 балла и выше маловероятно, что оно будет эффективным. При этом важно, чтобы тактика лечения была индивидуализированной. Это особенно необходимо, когда общее состояние определяется симптомами прогрессирования заболевания. В таких случаях целесообразно испытывать новые схемы лечения, чтобы определить, могут ли они улучшать общее состояние. Вопросы последовательности терапии обсуждаются в статье, опубликованной по результатам согласительной конференции Св. Галена 2017 г. [1014, 1019].

6.5.11. Симптоматическая терапия при метастатическом кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы

КР РПЖ обычно представляет собой инвалидизирующее заболевание, часто поражающее пожилых мужчин. В лечении зачастую требуется многопрофильный подход с включением урологов, медицинских онкологов, лучевых онкологов, медсестер, психологов и социальных работников [1019, 1020]. При выборе дополнительного системного лечения следует учитывать основные принципы паллиации, включая купирование боли, запоров, анорексии, тошноты, усталости и депрессии.

6.5.11.1. Частые осложнения, вызванные метастазами в кости

У большинства пациентов с КР РПЖ метастазы в кости сопровождаются выраженным болевым синдромом. Высокой эффективностью обладает ДЛТ [1021], даже в виде одной фракции [1022]. Если ДЛТ не доступна, рекомендуется однократная инфузия бисфосфонатов третьего поколения [1023]. Частые осложнения, вызванные скелетными метастазами, включают боль в костях, коллапс тел позвонков или деформирующие патологические переломы, а также компрессию спинного мозга. Применение костного цемента эффективно при болезненных переломах вне зависимости от природы болевого синдрома и позволяет существенно уменьшить болевой синдром и повысить качество жизни [1024]. По-прежнему важно предлагать стандартную паллиативную хирургию, которая мо-

жет быть очень эффективна при остеобластных метастазах [1025, 1026]. Первостепенную опасность представляет угроза компрессии спинного мозга. Поскольку ее необходимо своевременно диагностировать, следует научить пациентов распознавать ее ранние симптомы. При подозрении на компрессию необходимо как можно скорее назначать высокие дозы кортикостероидов и выполнить МРТ. Следует регулярно обсуждать с нейрохирургом возможность декомпрессии с последующей ДЛТ [1027]. При невозможности проведения операции предпочтительным методом лечения считается ДЛТ с системной терапией или без нее.

6.5.12. Профилактика скелетных осложнений

6.5.12.1. Бисфосфонаты

Для снижения частоты скелетных осложнений при КР РПЖ используют золедроновую кислоту. В литературе опубликованы результаты исследования, проведенного, когда не было доступно активного противоопухолевого лечения, кроме доцетаксела. Всего 643 пациента с КР РПЖ [1028] с метастазами в кости были рандомизированы в группу золедроновой кислоты в дозе 8 мг или 4 мг каждые три недели в течение 15 последующих месяцев или группу плацебо. Доза 8 мг плохо переносилась и была заменена на дозу 4 мг, которая не уступала по эффективности. При среднем периоде наблюдения 15 и 24 месяца у пациентов, которые получали золедроновую кислоту в дозе 4 мг, развилось меньше скелетных осложнений (44 и 33%, p = 0,021) и патологических переломов (13,1 и 22,1%, p = 0,015) по сравнению с группой плацебо. Кроме того, в группе золедроната отмечалось удлинение времени до первого скелетного осложнения.

6.5.12.2. Ингибиторы лиганда RANK

Денозумаб – это полное человеческое моноклональное антитело против RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B – лиганд рецептора, активирующего ядерный фактор каппа B), ключевого медиатора функции, активации и жизнедеятельности остеокластов. При неметастатическом КР РПЖ денозумаб способствует увеличению выживаемости без метастазов в кости по сравнению с плацебо (медиана различия 4,2 месяца, ОР 0,85, p = 0,028) [1021]. Следует отметить, что это преимущество не отразилось в увеличении общей выживаемости (43,9 и 44,8 месяца соответственно), и ни FDA, ни EMA не одобрили применение денозумаба по данному показанию [1029].

В исследовании III фазы оценивали эффективность и безопасность денозумаба (n = 950) по сравнению с золедроновой кислотой (n = 951) у пациентов с метастатическим КР РПЖ. Денозумаб превосходит золедроновую кислоту по профилактике и времени до развития скелетных осложнений (патологического перелома, облучения и операции на костях, компрессии спинного мозга). Показатели составили 20,7 и 17,1 месяца соответственно (ОР 0,82; p = 0,008). Уровень маркеров активности остеокластов и костного изофермента щелочной фосфатазы в моче был ниже в группе денозумаба по сравнению с золедроновой кислотой (p < 0,0001 для обоих показателей). Эти положительные результаты не отразились в преимуществе в выживаемости, а в дополнительном анализе конечных точек показана сопоставимая эффективность денозумаба при сравнении событий, связанных со скелетными осложнениями, и симптоматических скелетных осложнений [1030].

Всегда необходимо помнить о побочных эффектах этих препаратов (например, некрозе нижней челюсти – 5 и 8,2% при неметастатическом и метастатическом КР РПЖ соответственно) [1030–1032]. Перед началом терапии бисфосфонатами пациентам необходимо проходить обследование у стоматолога. Риск некроза нижней челюсти повышается при наличии в анамнезе травмы, операций на зубах или инфекции [1033]. Кроме того, в пилотном исследовании риск остеонекроза был значительно выше при длительной терапии (один и два года) [1034], но не отличался от показателей для золедроновой кислоты [1029]. По данным EMA, другой проблемой для пациентов, получающих денозумаб или золедроновую кислоту, остается гипокальциемия. Для ее коррекции важно следить за потреблением достаточного количества кальция и витамина D перед началом терапии [1035].

Необходимо выявлять и профилактировать гипокальциемию на фоне терапии препаратами, защищающими костную ткань (риск тяжелой гипокальциемии составляет 8 и 5% для денозумаба и золедроновой кислоты соответственно) [1032]. Перед началом и на фоне терапии следует измерять уровень кальция, особенно в течение первых недель, а также у больных с факторами риска гипокальциемии и принимающих другие препараты, влияющие на уровень кальция. Всем пациентам рекомендуется принимать ежедневно ≥ 500 мг кальция и ≥ 400 МЕ витамина D, за исключением больных с гиперкальциемией [1032, 1036, 1037].

6.5.13. Резюме по данным литературы и рекомендации по методам лечения, повышающим выживаемость при кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы

Резюме по данным литературы	**УД**
Первая линия терапии КР РПЖ зависит от того, какой препарат или группу препаратов назначали при первичной диагностике	4
В литературе нет убедительных данных по наиболее эффективному препарату для терапии КР РПЖ первой линии (ГТ, ХТ или Ra-223), поскольку не выявлено достоверных прогностических факторов	3

Рекомендации	**СР**
Перед постановкой диагноза КР РПЖ следует убедиться, что уровень тестостерона > 50 нг/дл	Сильная
Консультированием и лечением пациентов с КР РПЖ должна заниматься многопрофильная команда специалистов	Сильная
Пациентам с КР РПЖ необходимо назначать препараты, увеличивающие общую выживаемость. Выбор препарата для первой линии терапии зависит от общего состояния, симптомов, сопутствующих заболеваний, локализации и распространенности заболевания, а также предпочтений пациента и препаратов, которые назначались для лечения андрогенчувствительного РПЖ (в алфавитном порядке: абиратерон, доцетаксел, кабазитаксел, энзалутамид, Ra-223, Sipuleucel-T)	Сильная

6.5.14. Рекомендации по цитотоксической терапии при метастатическом кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы

Рекомендации	**СР**
Пациентам с метастатическим КР РПЖ, которым показана цитотоксическая терапия, следует назначить доцетаксел в дозе 75 мг/м^2 каждые 3 недели	Сильная
Пациентам с метастатическим КР РПЖ, у которых развилось прогрессирование на фоне доцетаксела, необходимо назначать препараты, увеличивающие общую выживаемость, включая абиратерон, кабазитаксел, энзалутамид и Ra-223 (альфарадин)	Сильная
Тактика терапии второй линии метастатического КР РПЖ зависит от исходного общего состояния, эффективности предыдущего лечения, симптомов, сопутствующих заболеваний, распространенности процесса и предпочтений пациента	Сильная
Пациентам, ранее получавшим доцетаксел, у которых в течение 12 месяцев после терапии абиратероном или энзалутамидом развивается прогрессирование РПЖ, показан кабазитаксел	Сильная

6.5.15. Рекомендации по паллиативному лечению кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы

Эти рекомендации дополняют соответствующую системную терапию.

Рекомендации	**СР**
Для профилактики скелетных осложнений пациентам с метастазами в кости показаны препараты, защищающие костную ткань	Сильная
При использовании денозумаба или бисфосфонатов необходимо дополнительно назначать кальций и витамин D	Сильная
При болезненных метастазах в кости показана паллиативная терапия на раннем этапе, например ДЛТ и адекватное применение анальгетиков	Сильная
При сдавлении спинного мозга следует срочно назначить высокие дозы кортикостероидов и оценить возможность проведения операции на позвоночнике с последующей ЛТ. Если хирургическое лечение невозможно, показана ЛТ в режиме монотерапии	Сильная

6.6. Резюме рекомендаций по лечению рака предстательной железы

Таблица 6.6.1. Группы риска ЕАУ по биохимическому рецидиву локализованного и местнораспространенного рака предстательной железы

Определение			
Низкий риск	**Промежуточный риск**	**Высокий риск**	
ПСА < 10 нг/мл, индекс Глисона < 7 (группа ISUP 1), стадия cT1-2a	ПСА 10–20 нг/мл или индекс Глисона = 7 (группа ISUP 2/3) или стадия cT2b	ПСА > 20 нг/мл, индекс Глисона > 7 (группа ISUP 4/5), стадия cT2c	Любой уровень ПСА Любой индекс Глисона (любая группа ISUP) cT3-4 или cN+
Локализованный процесс			**Местнораспространенный процесс**

6.6.1. Общие рекомендации по активному лечению

Информируйте пациентов, что ни один из методов лечения не превосходит активное наблюдение по выживаемости	Сильная
ВТ показана пациентам с бессимптомным РПЖ и ожидаемой продолжительностью жизни < 10 лет (по причине сопутствующих заболеваний)	Сильная
Информируйте пациентов, что все методы лечения имеют осложнения	Сильная
Хирургическое лечение	
Необходимо информировать пациентов, что ни один из доступов для РПЭ (открытый, лапароскопический и робот-ассистированный) не имеет преимуществ по функциональным или онкологическим результатам	Слабая
Если показана ТЛД, для оптимального стадирования показана расширенная ТЛД	Сильная
Нервосберегающая РПЭ не показана при высоком риске экстракапсулярного прорастания на основании стадии cT, группы ISUP, номограмм, мпМРТ	Слабая
Неоадъювантная ГТ перед РПЭ не показана	Сильная
Лучевая терапия	
При радикальном лечении РПЖ методом ЛТ следует использовать ЛТМИ или VMAT	Сильная
Умеренное гипофракционирование с использованием ЛТМИ/VMAT, включая ЛТ под контролем визуализации, показано только тщательно отобранным пациентам с локализованным РПЖ	Сильная
Умеренное гипофракционирование необходимо проводить с соблюдением протоколов исследований с сопоставимыми показателями токсичности, например, 60 Гр/20 фракций в течение 4 недель или 70 Гр/28 фракций в течение 6 недель	Сильная
Методы активного лечения, кроме радикальной простатэктомии и лучевой терапии	
Криоаблацию и HIFU следует предлагать только в рамках клинических или хорошо спланированных проспективных когортных исследований	Сильная
Фокальную терапию РПЖ следует предлагать только в рамках клинических или хорошо спланированных проспективных когортных исследований	Сильная

6.6.2. *Рекомендации при различных стадиях заболевания – терапия первой линии*

Рекомендации		СР
РПЖ низкого риска		
Тактика активного наблюдения	Показана пациентам без клинических симптомов с ожидаемой продолжительностью жизни < 10 лет	Сильная
	Если пациенту перед систематической и прицельной биопсией проводилась мпМРТ, контрольная биопсия не показана	Слабая
	Пациентам с внутрипротоковой и крибриформной карциномой активное наблюдение не показано	Сильная
	При наличии показаний мпМРТ необходимо выполнять перед контрольной биопсией	Сильная
	Контрольная биопсия должна включать систематическую и прицельную биопсию (любые очаги PI-RADS ≥ 3)	Сильная
	Уровень ПСА необходимо определять каждые 6 месяцев	Сильная
	ПРИ необходимо выполнять каждые 12 месяцев	Сильная
	Показания к повторной биопсии включают повышение уровня ПСА, клинические (ПРИ) или рентгенологические признаки прогрессирования (мпМРТ)	Сильная
	При отрицательном результате мпМРТ (например, PI-RADS ≤ 2) и низком риске выявления РПЖ (низкая скорость нарастания, большое время удвоения) можно отказаться от биопсии после получения информированного согласия пациента	Слабая
	Следует информировать пациентов о возможной необходимости проведения лечения	Сильная
Активное лечение	РПЭ и ЛТ являются альтернативой активному наблюдению у пациентов, подходящих для радикального лечения, которые соглашаются на баланс между осложнениями и профилактикой прогрессирования РПЖ	Слабая
ТЛД	ТЛД не показана (рассчитанный риск поражения ЛУ < 5%)	Сильная
ЛТ	Низкодозная брахитерапия показана пациентам с РПЖ низкого риска, хорошим показателем шкалы IPSS и объемом ПЖ < 50 см^3, которым не проводилась ТУР ПЖ	Сильная
	Предлагайте ЛТМИ с общей дозой 74–80 Гр или с умеренным гипофракционированием (60 Гр/20 фракций в течение 4 недель или 70 Гр/28 фракций в течение 6 недель) без ГТ	Сильная
Другие варианты	Другие варианты лечения (криоаблацию, HIFU и др.), в том числе фокальную терапию, можно проводить только в рамках клинических или хорошо спланированных проспективных когортных исследований	Сильная
РПЖ промежуточного риска		
Тактика активного наблюдения	Активное наблюдение показано только тщательно отобранным пациентам (< 10% паттерна Глисона 4), при понимании возможного повышения риска развития метастазов	Слабая
РПЭ	Показана пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет	Сильная
	Нервосберегающая РПЭ показана пациентам с низким риском экстракапсулярного прорастания	Сильная
Расширенная ТЛД	ТЛД показана, если рассчитанный риск поражения ЛУ превышает 5%	Сильная
ЛТ	Низкодозную брахитерапию можно проводить отдельным пациентам с РПЖ промежуточного риска (см. раздел 6.2.3.2.3), которым не выполняли ТУР ПЖ, с хорошим показателем шкалы IPSS и объемом ПЖ < 50 см^3	Сильная
	Показана ДЛТ с общей дозой 76–78 Гр или с умеренным гипофракционированием (60 Гр/20 фракций в течение 4 недель или 70 Гр/28 фракций в течение 6 недель) в комбинации с коротким курсом неоадъювантной и одновременной ГТ (4–6 месяцев)	Сильная
	Если пациенты отказываются от ГТ, необходимо проводить ДЛТ с эскалацией дозы (76–80 Гр) или в комбинации с брахитерапией	Слабая
Другие варианты	Другие варианты лечения (криоаблацию, HIFU и др.), в том числе фокальную терапию, можно проводить только в рамках клинических или хорошо спланированных проспективных когортных исследований	Сильная
	ГТ в режиме монотерапии не показана пациентам без клинических проявлений с РПЖ промежуточного риска и противопоказаниями к местному лечению	Сильная

Локализованный рак предстательной железы высокого риска		
РПЭ	РПЭ показана пациентам с локализованным РПЖ высокого риска с ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет только в рамках мультимодального лечения	Сильная
Расширенная ТЛД	При РПЖ высокого риска показана расширенная ТЛД	Сильная
	Во время РПЖ не рекомендуется выполнять исследование замороженных срезов, чтобы определить, продолжать или прекратить операцию	Сильная
ЛТ	Доза облучения должна составлять 76–78 Гр, в комбинации с длительным курсом ГТ (2–3 года)	Сильная
	При локализованном РПЖ высокого риска показана комбинация ДЛТ с буст-дозой брахитерапии (высокодозной или низкодозной), в комбинации с длительным курсом ГТ (2–3 года)	Слабая
Другие варианты	При РПЖ высокого риска не показаны другие варианты лечения, в том числе фокальная терапия	Сильная
	При бессимптомном РПЖ не показана ГТ в режиме монотерапии	Сильная
Местнораспространенный рак предстательной железы		
РПЭ	РПЭ показана тщательно отобранным пациентам с местнораспространенным РПЖ (cT3b-T4 N0 или любая T N1) в рамках мультимодального лечения	Сильная
Расширенная ТЛД	При РПЖ высокого риска показана расширенная ТЛД	Сильная
	Во время РПЖ не рекомендуется выполнять исследование замороженных срезов, чтобы определить, продолжать или прекратить операцию	Сильная
ЛТ	При местнораспространенном РПЖ стадии N0 показана ДЛТ в комбинации с длительным курсом ГТ	Сильная
	Показана длительная ГТ в течение 2–3 лет	Слабая
Другие варианты	При РПЖ высокого риска не показаны другие варианты лечения, в том числе фокальная терапия	Сильная
	ГТ в режиме монотерапии показана пациентам, которые отказываются или которым нельзя провести местное лечение при времени удвоения ПСА < 12 месяцев, уровне ПСА < 50 нг/мл, низкодифференцированном РПЖ или местных симптомах, связанных с ростом опухоли	Сильная
	Пациентам с РПЖ стадии cN1 показано местное лечение (РПЭ или ДЛТ) в комбинации с длительной ГТ	Слабая
Адъювантная терапия после РПЭ		
	При стадии pN0 адъювантная ГТ не показана	Сильная
	Тщательно отобранным пациентам показана ЛТ на область ложа ПЖ	Сильная
	При РПЖ стадии pN+ после расширенной ТЛД можно предлагать три варианта лечения в зависимости от характера поражения ЛУ: 1. Только адъювантная ГТ. 2. Адъювантная ГТ с дополнительной ЛТ. 3. ВТ можно предлагать пациентам при микроскопическом поражении ≤ 2 ЛУ, выявленном при расширенной ТЛД, уровне ПСА < 0,1 нг/мл и отсутствии экстранодального прорастания.	Слабая
Нерадикальное или паллиативное лечение		
Локализованный рак предстательной железы		
ВТ	ВТ показана пациентам с бессимптомным РПЖ при наличии противопоказаний к местному радикальному лечению или низкой ожидаемой продолжительностью жизни	Сильная
	При выборе ВТ показано паллиативное лечение при появлении симптомов и прогрессировании РПЖ	Сильная
Местнораспространенный рак предстательной железы		
ВТ	Пациентам с РПЖ стадии M0 без клинических проявлений со временем удвоения ПСА > 12 месяцев, уровнем ПСА < 50 нг/мл и высокодифференцированным РПЖ, которые отказываются или которым нельзя провести местное лечение, показана отсроченная ГТ в режиме монотерапии	Сильная
Сохранение определяемого уровня ПСА после радикальной простатэктомии		
	При уровне ПСА > 0,2 нг/мл после РПЭ показано выполнение ПЭТ/КТ с PSMA для исключения отдаленных метастазов	Слабая
	При отсутствии отдаленных метастазов показана спасительная ЛТ в комбинации с ГТ	Слабая

6.6.3. Рекомендации по метастатическому раку, терапии второй линии и паллиативному лечению

Рекомендации		
Метастатический РПЖ – первая линия терапия		
Пациенты с РПЖ стадии М1	Пациентам с симптоматическим РПЖ стадии М1 показана ранняя ГТ для облегчения симптомов и снижения риска потенциально серьезных последствий распространенного рака (компрессии спинного мозга, патологических переломов, обструкции мочеточника)	Сильная
	Предлагайте антагонисты ЛГРГ, особенно пациентам с угрозой компрессии спинного мозга или инфравезикальной обструкцией	Слабая
	Пациентам с РПЖ стадии М1 и угрозой таких осложнений, как компрессия спинного мозга или патологические переломы, показано хирургическое лечение и/или ЛТ	Сильная
	Пациентам с бессимптомным РПЖ стадии М1 показана ранняя ГТ	Слабая
	Хорошо информированным пациентам с бессимптомным РПЖ стадии М1 можно предлагать позднюю ГТ во избежание побочных эффектов, связанных с лечением, при условии возможности тщательного мониторирования	Слабая
	У пациентов с РПЖ стадии М1, которые получают аналоги ЛГРГ, кратковременный курс антиандрогенов позволяет снизить риск возникновения эффекта «вспышки»	Слабая
	Монотерапия антиандрогенами у пациентов с РПЖ стадии М1 не показана	Сильная
	Пациентам с РПЖ, выявленным на стадии М1, показана ГТ в комбинации с ХТ (доцетакселом) при условии отсутствия противопоказаний к ХТ	Сильная
	ГТ в комбинации с абиратерона ацетатом и преднизоном, или апалутамидом, или энзалутамидом показана пациентам с РПЖ, выявленным на стадии М1, у которых нет противопоказаний к этим препаратам	Сильная
	ГТ в комбинации с ЛТ на область ПЖ показана пациентам с РПЖ, выявленным на стадии М1, и небольшим объемом очагов по критериям исследования CHAARTED	Сильная
	Пациентам с РПЖ стадии М1 и большим объемом очагов (по критериям исследования CHAARTED) не показана комбинация ГТ с любым методом местного лечения (ЛТ/РПЭ) вне рамок клинических исследований (за исключением необходимости паллиативного лечения)	Сильная
Биохимический рецидив после радикального лечения		
Биохимический рецидив после РПЭ	Пациентам с биохимическим рецидивом и критериями низкого риска можно предлагать наблюдение, поскольку активное лечение может не принести пользы.	Слабая
	Пациентам с подъемом уровня ПСА, выходящим за пределы неопределяемого, показана спасительная ЛТ. Общая доза должна составлять не менее 66 Гр, и ЛТ следует проводить в максимально ранние сроки.	Сильная
	ГТ показана пациентам с биохимическим рецидивом, которым проводится спасительная ЛТ.	Слабая

Биохимический рецидив после ЛТ	Спасительная РПЭ показана тщательно отобранным пациентам с локализованным РПЖ и гистологически подтвержденным местным рецидивом	Слабая
	Спасительную РПЭ следует проводить только в специализированных центрах	Слабая
	Пациентам с гистологически подтвержденным местным рецидивом можно проводить HIFU, криоаблацию и спасительную брахитерапию только в рамках клинических или хорошо спланированных проспективных когортных исследований	Сильная
Системная спасительная терапия	При отсутствии метастазов и времени удвоения ПСА > 12 месяцев ГТ не показана.	Сильная
Методы лечения, повышающие выживаемость при кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы		
	Перед постановкой диагноза КР РПЖ следует убедиться, что уровень тестостерона > 50 нг/дл	Сильная
	Консультировать и лечить пациентов с КР РПЖ должна междисциплинарная команда специалистов	Сильная
	Пациентам с КР РПЖ необходимо назначать препараты, увеличивающие общую выживаемость. Пациентам с КР РПЖ необходимо назначать препараты, увеличивающие общую выживаемость. Выбор препарата для первой линии терапии зависит от общего состояния, симптомов, сопутствующих заболеваний, локализации и распространенности заболевания, а также предпочтений пациента и препаратов, которые назначались для лечения андрогенчувствительного РПЖ (в алфавитном порядке: абиратерон, доцетаксел, кабазитаксел, энзалутамид, Ra-223, Sipuleucel-T)	Сильная
Цитотоксическая терапия при метастатическом кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы		
	Пациентам с метастатическим КР РПЖ, которым показана цитотоксическая терапия, следует назначить доцетаксел в дозе 75 мг/м^2 каждые 3 недели	Сильная
	Пациентам с метастатическим КР РПЖ, у которых развилось прогрессирование на фоне доцетаксела, необходимо назначать препараты, увеличивающие общую выживаемость, включая абиратерон, кабазитаксел, энзалутамид и Ra-223 (альфарадин)	Сильная
	Тактика терапии второй линии метастатического КР РПЖ зависит от исходного общего состояния, эффективности предыдущего лечения, симптомов, сопутствующих заболеваний, распространенности процесса и предпочтений пациента	Сильная
	Пациентам, ранее получавшим доцетаксел, у которых в течение 12 месяцев после терапии абиратероном или энзалутамидом развивается прогрессирование РПЖ, показан кабазитаксел	Сильная
Паллиативное лечение кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы		
	Для профилактики скелетных осложнений пациентам с метастазами в кости показаны препараты, защищающие костную ткань	Сильная
	При использовании денозумаба или бисфосфонатов необходимо дополнительно назначать кальций и витамин D	Сильная
	При болезненных метастазах в кости показана паллиативная терапия на раннем этапе, например ДЛТ и адекватное применение анальгетиков	Сильная
	При сдавлении спинного мозга следует срочно назначить высокие дозы кортикостероидов и оценить возможность проведения операции на позвоночнике с последующей ЛТ. Если хирургическое лечение невозможно, показана ЛТ в режиме монотерапии	Сильная
Неметастатический кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы		
Апалутамид или энзалутамид показаны пациентам с КР РПЖ стадии M0 и высоким риском развития метастазов (время удвоения ПСА < 10 месяцев) для увеличения времени до появления метастазов		Сильная

7. Наблюдение

Наблюдение пациентов проводится с целью оценки средне- и долгосрочных онкологических результатов, комплаентности и необходимости проведения дальнейшего лечения по показаниям. Кроме того, при наблюдении можно оценить побочные эффекты или осложнения терапии, функциональные результаты и оказать психологическую поддержку пациентам, пережившим РПЖ. Данные аспекты описаны в главе 8.

7.1. Наблюдение: после местного лечения

7.1.1. Определение

Местное лечение определяется как РПЭ или ЛТ в виде ДЛТ, низко- и высокодозной брахитерапии, а также их комбинация. Для альтернативных методов лечения, эффективность которых полностью не изучена, включая HIFU, криоаблацию или фокальную терапию, не определено порогового значения уровня ПСА для диагностики биохимического рецидива, но обычно используются общие принципы, представленные в данном разделе. Повышение уровня ПСА считается признаком рецидива заболевания.

7.1.2. Для чего необходимо наблюдение

Цель первого клинического посещения – определить осложнения, связанные с лечением, и помочь пациенту адаптироваться после лечения, а также обсудить результаты морфологического заключения. У пациентов с РПЖ повышен риск депрессии, и им показана оценка психического статуса [1038, 1039]. Схему наблюдения можно корректировать с учетом характеристик опухоли и состояния больного.

7.1.3. Как проводить наблюдение

Методы диагностики зависят от клинической ситуации. Исследования, обсуждаемые ниже, рутинно применяются для выявления прогрессирования РПЖ или резидуальной опухоли. Определение уровня ПСА и ПРИ – это единственные методы, которые необходимо проводить рутинно. При каждом посещении пациента необходимо обязательно собирать анамнез заболевания, который должен включать психологические аспекты, признаки прогрессирования и осложнения, связанные с лечением. Исследования, используемые для оценки осложнений после лечения, определяются индивидуально и не описываются в настоящих рекомендациях. Ниже обсуждаются наиболее часто применяемые методы исследования после РПЭ или ДЛТ.

7.1.3.1. Мониторирование уровня ПСА

Измерение уровня ПСА – это краеугольный камень наблюдения после радикального лечения. Существуют различия в уровне ПСА, которого можно ожидать после РПЭ и ДЛТ, но биохимический рецидив после лечения почти всегда предшествует развитию клинического рецидива [780, 1040]. К настоящему времени не существует официального консенсуса по оптимальному порогу ПСА для диагностики рецидива после местного лечения. Прежде всего необходимо определить, имеет ли повышение уровня ПСА клиническое значение, поскольку не во всех случаях показано лечение (см. раздел 6.3) [782].

7.1.3.2. Мониторирование уровня ПСА после радикальной простатэктомии

Уровень ПСА должен стать неопределяемым в течение 6 недель после успешно выполненной РПЭ [1041]. Стабильно определяемый уровень ПСА свидетельствует о том, что в организме остается резидуальная ткань (микрометастазы или резидуальная опухоль в ложе ПЖ; см. раздел по стабильно определяемому уровню ПСА). Роль ультрачувствительного метода оценки уровня ПСА для рутинного наблюдения после РПЭ остается противоречивой. У мужчин с надиром ПСА менее 0,01 нг/мл ниже вероятность биохимического рецидива в течение двух лет (4%) [1042]. Определяемый ультрачувствительным методом уровень ПСА после РПЭ не позволяет прогнозировать биохимический рецидив во всех случаях, хотя добавляет прогностической значимости. У 67% мужчин с уровнем ПСА > 0,05 нг/мл, определенным ультрачувствительным методом, в течение 5 лет не развилось биохимического рецидива [1043]. Если ранняя адъювантная терапия положительно влияет на выживаемость (еще до повышения уровня > 0,2 нг/мл), то более низкий надир ПСА, а также короткое время удвоения с использованием первого показателя до 0,2 нг/мл позволит отбирать подходящих пациентов [1044]. Уровень ПСА > 0,01 нг/мл, определенный ультрачувствительным методом, в сочетании с клиническими характеристиками (группа ISUP и положительный хирургический край) позволяет прогнозировать биохимический рецидив. Эти данные можно использовать для определения схемы наблюдения [1045].

7.1.3.3. Мониторирование уровня ПСА после лучевой терапии

Уровень ПСА после ЛТ снижается медленнее, чем после РПЭ. Достижение надира ПСА < 0,5 нг/мл связано с благоприятным прогнозом [1046], хотя оптимальный порог не определен. Интервал до достижения надира ПСА иногда бывает очень длинным, до трех лет и более. На согласительной конференции RTOG-ASTRO в 2006 г. принято новое определение рецидива после ДЛТ с целью усилить корреляцию между уровнем ПСА и клиническими результатами. Новый критерий рецидива после ДЛТ включает подъем уровня ПСА на 2 нг/мл выше надира, достигнутого после лечения [781]. Этот критерий применим к пациентам независимо от того, проводили им ГТ или нет [781]. Время удвоения уровня ПСА после ЛТ коррелирует с локализацией рецидива; при местном рецидиве оно составляет 13 месяцев по сравнению с 3 месяцами при системном рецидиве [1047].

7.1.3.4. Пальцевое ректальное исследование

Местный рецидив РПЖ после радикального лечения может развиваться без подъема уровня ПСА [1048], однако это описано только у пациентов с неблагоприятными гистологическими характеристиками, например с недифференцированным РПЖ. Уровень ПСА и ПРИ остаются наиболее эффективными методами первичной диагностики после ЛТ, но роль ПРИ противоречива, поскольку в серии из 899 пациентов метод не позволил выявить ни одного местного рецидива при отсутствии повышения уровня ПСА [1049]. В исследовании, включавшем 1118 больных после РПЭ, по результатам ПРИ не удалось выявить ни одного гистологически подтвержденного местного рецидива, поэтому после РПЭ единственным необходимым методом является оценка уровня ПСА [1050, 1051].

7.1.3.5. ТРУЗИ, остеосцинтиграфия, КТ, МРТ и ПЭТ/КТ

Методы визуализации не показаны в рамках рутинного наблюдения пациентов с локализованным РПЖ, если не наблюдается роста уровня ПСА. Их применение целесообразно только у пациентов с биохимическим рецидивом или при наличии симптомов, если подтверждение рецидива повлияет на тактику лечения (более подробная информация представлена в разделе 6.3.4).

7.1.3.5.1. Биопсия под контролем ТРУЗИ/МРТ

Биопсия ложа ПЖ и зоны пузырно-уретрального анастомоза или ткани ПЖ после ЛТ показана в том случае, если подтверждение рецидива повлияет на тактику лечения (см. раздел 6.2.6.3 по визуализации).

7.1.4. Когда проводить наблюдение

В большинстве случаев рецидив развивается в течение первых семи лет после местного лечения [396]. По этой причине в первые годы требуется более пристальное наблюдение, учитывая максимальный риск рецидива. После РПЭ рекомендуется измерять уровень ПСА, проводить ПРИ и собирать анамнез заболевания со следующими интервалами: через 3, 6 и 12 месяцев, далее каждые 6 месяцев до трех лет, затем – ежегодно. В настоящее время неизвестно, можно ли прекращать наблюдение, если уровень ПСА остается неопределяемым (после РПЭ) или стабильным (после ЛТ).

7.1.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по наблюдению после радикального лечения

Резюме по данным литературы	**УД**
Повышение уровня ПСА > 0,2 нг/мл после РПЭ расценивается как биохимический рецидив.	3
Самым достоверным признаком биохимического рецидива РПЖ после ДЛТ является подъем уровня ПСА на 2 нг/мл выше надира, а не специфический пороговый показатель	3
Признаками местного рецидива могут быть как пальпируемые узелки, так и подъем уровня ПСА	2a

Рекомендации	**СР**
Пациентам без симптомов заболевания рекомендуемый объем рутинного обследования включает сбор анамнеза и измерение уровня ПСА, которые необходимо проводить через 3, 6 и 12 месяцев после РПЭ, затем каждые 6 месяцев до трех лет, далее – ежегодно	Сильная
Применение методов визуализации для выявления местного рецидива рекомендуется только в том случае, если это повлияет на тактику лечения	Сильная
Пациентам без симптомов заболевания и признаков биохимического рецидива не показана остеосцинтиграфия и другие методы визуализации на рутинной основе	Сильная

7.2. Наблюдение во время гормональной терапии (период чувствительности опухоли к андрогенам)

7.2.1. Введение

Наблюдение должно быть индивидуализировано, поскольку биохимический рецидив может быть связан с быстрым нарастанием симптомов заболевания или развиваться без появления рентгенологических или клинических признаков прогрессирования в течение нескольких лет. Наблюдение при метастатическом КР РПЖ описано в разделе 6.5.8, поскольку первая линия терапии и наблюдение пациентов этой группы тесно связаны.

7.2.2. Цели наблюдения

Основные цели наблюдения включают обеспечение комплаентности, оценку ответа на лечение и потенциальных осложнений и определение схемы лечения КР РПЖ.

Дополнительное обследование должно включать только клинически значимые методы, чтобы избежать выполнения ненужных процедур и чрезмерных экономических затрат.

7.2.3. Методы наблюдения

7.2.3.1. Клиническое наблюдение

Клиническое наблюдение обязательно проводится на регулярной основе, и его нельзя заменить лабораторными исследованиями или методами визуализации. У пациентов с метастатическим РПЖ важнейшее значение имеет обсуждение ранних признаков компрессии спинного мозга, исключение бессимптомной компрессии, осложнений со стороны мочевыводящих путей (обструкции мочеточников, инфравезикальной обструкции) и диагностика метастазов в кости, которые повышают риск переломов.

7.2.3.1.1. Мониторирование уровня ПСА

Уровень ПСА – это ключевой маркер для наблюдения течения андрогенчувствительного РПЖ. Изменение уровня ПСА используется для оценки эффективности терапии в качестве суррогатного индикатора выживаемости у пациентов с впервые диагностированным метастатическим РПЖ, которые получают ГТ [919] или ГТ в комбинации с доцетакселом [920]. Подъем уровня ПСА обычно на несколько месяцев предшествует появлению клинических симптомов заболевания. У 25% пациентов с клиническими признаками прогрессирования уровень ПСА остается стабильным [1052]. Из-за отсутствия результатов наблюдения нельзя дать рекомендации.

Хотя изучаются другие прогностические маркеры крови [1053–1055], в настоящее время не определено их влияние на результаты.

7.2.3.1.2. Креатинин, гемоглобин и оценка функции печени

Скорость клубочковой фильтрации является хорошим маркером, поскольку ее повышение может быть связано с двусторонней обструкцией мочеточников или инфравезикальной обструкцией. Анализ печеночных проб позволяет выявить токсичность ГТ (особенно нестероидных антиандрогенов) или, в редких случаях, прогрессирование заболевания. Снижение уровня гемоглобина после трех месяцев ГТ независимо коррелирует с более короткой ВБП и общей выживаемостью [1056] и может объяснять выраженную усталость. Уровень щелочной фосфатазы может повышаться вторично к метастазам в кости и остеопорозу, вызванному ГТ [1057]. В этом случае полезно определять уровень костных изоферментов щелочной фосфатазы, на который ГТ не оказывает прямого влияния.

7.2.3.1.3. Методы визуализации

Пациентам без симптомов заболевания со стабильным уровнем ПСА не показаны методы визуализации на рутинной основе [1058]. При появлении нового симптоматического поражения костей или повышении уровня ПСА, свидетельствующем о развитии КР РПЖ, необходимо выполнить остеосцинтиграфию, если планируется изменение стратегии лечения. Рабочая группа клинических исследований по раку предстательной железы (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group (PCWG)) приняла новое определение прогрессирования на остеосцинтиграфии как появление не менее двух новых очагов [983], подтвержденное при контрольном исследовании.

При подозрении на прогрессирование заболевания показаны дополнительные методы визуализации, чаще всего КТ, а другие методы зависят от симптомов или возможного последующего лечения. При КР РПЖ необходимо индивидуально назначать методы обследования с целью сохранения качества жизни пациента.

7.2.3.1.4. Мониторирование уровня тестостерона

Измерение уровня тестостерона должно входить в стандарт обследования пациентов, которые получают препараты ЛГРГ. У многих пациентов с РПЖ, получающих аналоги ЛГРГ, уровень тестосте-

рона достигает кастрационного уровня (< 20 нг/дл), а у большинства – < 50 нг/дл. Тем не менее примерно у 13–38% пациентов не удается достичь такого уровня, а у 24% пациентов могут отмечаться волны тестостерона (> 50 нг/дл) на фоне длительной ГТ [1041], что описано как «острый эффект на фоне хронического» или «прорывное повышение».

Интервалы между измерениями четко не определены. Оценка снижения уровня тестостерона и сохранения кастрационного уровня проводится каждые 3–6 месяцев. Если уровень тестостерона выше кастрационного, можно попробовать перейти на другой аналог ЛГРГ или хирургическую орхидэктомию. При повышении уровня ПСА и/или появлении клинических признаков прогрессирования необходимо определять уровень тестостерона для подтверждения кастрационно-рефрактерного состояния. В идеале необходимо подтверждать, что уровень тестостерона выше кастрационного, с помощью масс-спектрометрии или иммуноферментного анализа [1059, 1060].

7.2.3.1.5. Оценка метаболических осложнений

ГТ имеет больший профиль токсичности, чем предполагалось ранее. Наиболее серьезные побочные эффекты включают метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания и скелетные осложнения (см. раздел 8.2.4.5).

Всем пациентам необходимо проводить скрининг для выявления сахарного диабета, включая уровень глюкозы натощак и гликированного гемоглобина (до начала терапии и далее на регулярной основе). Пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и/или сахарным диабетом необходимо направлять на консультацию к эндокринологу. Мужчинам старше 65 лет и больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе рекомендуется консультация кардиолога перед началом ГТ. Энзалутамид и абиратерона ацетат повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний и артериальной гипертензии, которые требуют динамического наблюдения [1061]. Важное значение имеет наблюдение за уровнем витамина D и кальция. На фоне ГТ рекомендуется выполнять остеосцинтиграфию каждые два года [1062] или ежегодно при наличии других факторов риска [1063, 1064]. В литературе отсутствуют убедительные данные о том, что такая схема позволяет снизить частоту скелетных осложнений на фоне ГТ, поэтому требуются проспективные исследования. Шкала FRAX используется для выявления пациентов с высоким риском остеопоротических осложнений, однако необходимо валидировать ее в условиях ГТ [1065, 1066].
Учитывая гепатотоксичность ГТ, необходимо не менее чем два раза в год проверять уровень трансаминаз.

Пациентам следует рекомендовать модифицировать образ жизни (диета, физическая нагрузка, прекращение курения и т.д.) и лечить сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, гиперлипидемия и/или артериальная гипертензия [1056, 1057]. ГТ влияет на психический статус, и на ее фоне в три раза чаще встречается депрессия [1067]. В схему наблюдения необходимо включить оценку психического статуса. Кроме того, у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений следует учитывать соотношение риска и пользы ГТ, особенно если можно отсрочить начало лечения.

7.2.4. Когда проводить наблюдение

После начала ГТ рекомендуется наблюдать пациентов каждые 3–6 месяцев. Эти рекомендации должны быть индивидуальными, и каждый пациент должен контактировать с врачом в случае появления проблемных симптомов.

7.2.4.1. Пациенты со стадией M0-M1

При хорошем ответе на лечение, например при уменьшении выраженности симптомов заболевания, хорошем психологическом состоянии, хорошей комплаентности и уровне ПСА < 4 нг/мл, необходимо проводить наблюдение каждые 3–6 месяцев.

7.2.5. Методы визуализации для оценки эффективности лечения метастатического рака предстательной железы

Ответ на лечение у пациентов с метастазами в мягкие ткани оценивают с помощью морфологических методов визуализации (КТ или МРТ), используя критерии оценки ответа при солидных опухолях (RECIST). Однако эти критерии нельзя использовать при метастазах в кости, при которых затруднена оценка эффективности лечения [1068, 1069].

Количественная оценка накопления радиоизотопа при остеосцинтиграфии проводится автоматическим методом, например по индексу сканирования костей (Bone Scan Index) [1070]. Остеосцинтиграфия ограничена так называемым феноменом «вспышки», который определяется как появление новых очагов, вызванное лечением, при первом контрольном исследовании. При длительном наблюдении феномен «вспышки» связан с благоприятным ответом. «Вспышки» наблюдаются в те-

чение 8–12 недель терапии и могут приводить к ложноположительной диагностике прогрессирования. По этой причине PCWG предлагает всем пациентам с появлением не менее двух новых очагов на первой контрольной остеосцинтиграфии выполнять еще одно исследование как минимум через 6 недель на фоне продолжения терапии [983]. Это подразумевает, что при резистентности к первичной терапии изменять тактику можно не ранее чем через 14 недель. Не рекомендуется использовать КТ для динамической оценки склеротических костных очагов, поскольку склероз костной ткани может развиваться при эффективном лечении и свидетельствует о восстановлении костной ткани. В ряде исследований изучали возможности ПЭТ/КТ в оценке ответа на лечение, однако пока не будут получены новые результаты, выполнение ПЭТ/КТ не показано. МРТ позволяет напрямую оценить костный мозг и прогрессирование на основании морфологических критериев или изменений внешнего коэффициента диффузии. К настоящему времени проведена стандартизация описания результатов [1071].

На практике методы визуализации для оценки прогрессирования с целью изменения тактики лечения следует пациентами с убедительным прогрессированием: критерии RECIST для некостных метастазов; при метастазах в кости учитывается только прогрессирование на остеосцинтиграфии (появление двух новых «горячих» очагов, подтвержденных при повторном исследовании). Практическое значение мпМРТ в оценке прогрессирования костных очагов не определено.

7.2.6. Прогрессирование РПЖ на фоне гормональной терапии

Рекомендации PCWG3, которые были разработаны для дизайна клинических исследований, могут служить основой для определения схемы наблюдения пациентов с прогрессированием РПЖ на фоне ГТ [983].

Прогрессирование РПЖ определяется как появление симптомов или повышение уровня ПСА. В последних критериях PCWG3 не указано, что необходимо менять терапию при подтверждении прогрессирования, однако рекомендуется оценивать уровень ПСА у пациентов, получающих ГТ, как минимум каждые три месяца для расчета времени удвоения ПСА, выступающего в качестве полезного прогностического фактора [983].

При появлении рентгенологических признаков прогрессирования может быть показано более частое наблюдение, в зависимости от локализации, размера метастазов и клинических проявлений [983].

7.2.6.1. Пациенты с кастрационно-рефрактерном раком предстательной железы

Наблюдение пациентов с КР РПЖ зависит от типа проводимой терапии. Как правило, при неметастатическом КР РПЖ обследование включает уровень ПСА, хотя прогрессирование может развиваться без повышения уровня ПСА, поэтому рекомендуется периодически использовать методы визуализации (остеосцинтиграфию и КТ каждые 6 месяцев, при увеличении уровня ПСА или появлении симптомов). Время удвоения ПСА < 3 месяцев при неметастатическом КР РПЖ связано с 9-кратным повышением риска развития метастазов (ОР 8,63, 95% ДИ 5,07–14,7) [1072, 1073].

В проспективных исследованиях у пациентов с КР РПЖ не оценивали ПЭТ/КТ с ПСМА, поэтому метод нельзя рекомендовать для клинической практики.

7.2.7. Рекомендации по наблюдению после гормональной терапии

Рекомендации	**СР**
Необходимо проводить первое обследование через 3 и 6 месяцев после начала лечения	Сильная
В каждом конкретном случае схема наблюдения зависит от симптомов заболевания, прогностических факторов и проводимой терапии	Сильная
У пациентов со стадией M0 при хорошем ответе на лечение необходимо проводить наблюдение каждые 6 месяцев и оно должно включать как минимум сбор анамнеза заболевания, ПРИ и определение уровня ПСА	Сильная
У пациентов со стадией M1 при хорошем ответе на лечение необходимо проводить наблюдение каждые 3–6 месяцев. Оно должно включать как минимум исходное определение показателя FRAX, сбор анамнеза заболевания, ПРИ, определение уровня ПСА, гемоглобина, креатинина и щелочной фосфатазы. Также необходимо определять уровень тестостерона, особенно в течение первого года. Необходимо уделять внимание компонентам метаболического синдрома как осложнениям ГТ. Также следует оценивать и при необходимости корректировать фосфолипидный профиль и уровень глюкозы	Сильная
Необходимо рассказывать пациентам (особенно со стадией M1b) о клинических признаках компрессии спинного мозга	Сильная
При развитии прогрессирования заболевания или отсутствии ответа на проводимое лечение необходимо наблюдать пациента по индивидуальной схеме	Сильная
У пациентов с подозрением на прогрессирование необходимо определять уровень тестостерона. Условием постановки диагноза КР РПЖ является уровень тестостерона как минимум < 50 нг/мл (< 1,7 нмоль/л)	Сильная
Рутинное применение методов визуализации при стабильном течении бессимптомного РПЖ не показано	Слабая

8. Качество жизни у пациентов с раком предстательной железы

Данный раздел состоит из двух частей. В первой части (8.2) кратко описаны отдаленные последствия лечения РПЖ (≥ 12 месяцев). Вторая часть (8.3) составлена на основании двух систематических обзоров, и в ней даны рекомендации, помогающие пациентам выбрать метод лечения локализованного РПЖ, а также рекомендации по поддерживающим мероприятиям, направленным на улучшение болезнь-специфического качества жизни на всех стадиях заболевания.

8.1. Введение

Качество жизни и персонифицированная помощь идут рука об руку. Лечение РПЖ может влиять физически и психологически как на самого пациента, так и на его близких родственников, работу или устремления. Эти многосторонние проблемы определяют восприятие пациентом качества жизни [1074]. Оказание помощи с холистической точки зрения требует вмешательства уролога, онколога, специалиста по лучевой терапии, онкологической медсестры, психолога и многих других. Внимание к психологическим проблемам мужчин с РПЖ является интегральным звеном качественного оказания помощи и включает необходимость в ухаживающих лицах и партнерах [1075]. Оказание помощи при РПЖ не должно ограничиваться только ПЖ: побочные эффекты или отдаленные нежелательные явления лечения могут проявляться системно и оказывать серьезное влияние на качество жизни пациента. Оценка качества жизни основана на понимании желаний и предпочтений пациента, чтобы можно было сформулировать и обсудить оптимальный вариант лечения.

8.2. Нежелательные явления различных методов лечения рака предстательной железы

8.2.1. Радикальная простатэктомия

Отсутствие стандартизации в описании хирургических осложнений РПЖ и появление новых методик привели к широким вариациям в характере и общей частоте осложнений [1076–1079]. Самой частой послеоперационной проблемой является ЭД, хотя следует учитывать и другие последствия, включая отсутствие эякуляции, изменение качества оргазма и боль при оргазме. Пациенты также предъявляют жалобы на уменьшение длины полового члена (3,73%, 19/510 мужчин) [1080]. Вторым наиболее частым осложнением остается недержание мочи в отдаленном периоде [1076–1079], хотя проблемы при мочеиспускании могут быть также связаны со склерозом пузырно-уретрального анастомоза (1,1% после робот-ассистированной РПЭ) [1081].

Частота развития вентральных грыж после малоинвазивной РПЭ при установке 12-миллиметрового безножевого троакара составляет 0,66% [1082]. Показатели ниже при использовании 8- и 5-миллиметровых троакаров [1082]. Основным вопросом является то, позволяют ли новые методики, такие как робот-ассистированная РПЭ, уменьшить риск осложнений. В систематических обзорах описаны осложнения робот-ассистированной РПЭ [416, 503–506], и их можно сравнивать с современными результатами позадилонной РПЭ [416]. Средние показатели удержания мочи через 12 месяцев после робот-ассистированной РПЭ составляют 89–100%, после позадилонной РПЭ – 80–97%. Недавно опубликованы результаты проспективного контролируемого нерандомизированного исследования, включавшего пациентов после РПЭ (робот-ассистированной и позадилонной) из 14 центров. Через 12 месяцев после робот-ассистированной РПЭ недержание мочи сохранялось у 21,3% пациентов по сравнению с 20,2% после позадилонной РПЭ со скорректированным ОР 1,08 (95% ДИ 0,87–1,34). Частота ЭД составила 70,4 и 74,7% соответственно со скорректированным ОР 0,81 (95% ДИ 0,66–0,98) [508, 1083]. При более длительном наблюдении (24 месяца) функциональные результаты обоих методов сопоставимы [1083, 1084]. В одноцентровом рандомизированном исследовании III фазы, в котором сравнивали робот-ассистированную и позадилонную РПЭ (n = 326), также не выявлено различий в функциональных результатах через 24 месяца [411].

8.2.2. Лучевая терапия

8.2.2.1. Осложнения дистанционной лучевой терапии

Анализ осложнений в исследовании ProtecT [1085] показал, что после ДЛТ и 6-месячного курса ГТ развиваются осложнения со стороны ЖКТ, включая персистирующую диарею, ургентность и/или недержание кала, а также ректальное кровотечение (подробная информация представлена ниже, в разделе 8.3.1.1). В исследовании ProtecT проводилась 3D-КЛТ, и в более поздних исследованиях с использованием ЛТМИ показатели осложнений со стороны ЖКТ были ниже [1086].

По данным систематического обзора и метаанализа обсервационных исследований, после ЛТ в ходе лечения РПЖ повышен риск развития второго рака мочевого пузыря (ОШ 1,39), колоректального рака (ОШ 1,68) и рака прямой кишки (ОШ 1,62) с сопоставимыми рисками при промежутке во времени 5 и 10 лет по сравнению с контрольной группой. Хотя абсолютный риск в течение 10 лет небольшой (1–4%), его необходимо обсуждать, особенно с пациентами молодого возраста [1087].

8.2.2.2. Осложнения брахитерапии

У некоторых пациентов после имплантации развиваются серьезные осложнения со стороны МПС, включая острую задержку мочеиспускания (1,5–22%), необходимость выполнения ТУР (до 8,7%) и недержание мочи (0–19%) [1088]. Хронические осложнения со стороны мочевыводящей системы могут развиваться у 20% пациентов в зависимости от тяжести симптоматики до брахитерапии. Выполнение ТУР ПЖ по поводу ДГПЖ повышает риск развития недержания мочи и частоту других осложнений со стороны мочевыводящей системы. Профилактика осложнений зависит от тщательного отбора пациентов и экспертной оценки показателей шкалы IPSS с выполнением при необходимости уродинамического исследования.

8.2.3. Методы местной терапии, кроме радикальной простатэктомии или лучевой терапии

8.2.3.1. Осложнения криоаблации

По данным систематического обзора Ramsay и соавт. и метаанализа [638], показатели недержания мочи через год после криоаблации ниже, чем после РПЭ, но при более длительном наблюдении выраженность различия снижается. При этом отсутствуют различия между криоаблацией и ДЛТ в частоте недержания мочи через год (< 1%), а частота ЭД через год после криоаблации сопоставима с показателями для РПЭ (0–40%). В настоящее время получено недостаточно данных, чтобы сравнить влияние криоаблации и ДЛТ на ЭД.

8.2.3.2. Осложнения HIFU

В литературе опубликовано недостаточно информации по недержанию мочи, ЭД или нарушению функции кишечника после HIFU, хотя через год показатели ниже, чем после РПЭ (ОШ 0,06, 95% ДИ 0,01–0,48) [638].

8.2.4. Гормональная терапия

В двух клинических обзорах представлены данные по влиянию ГТ на психологические факторы, включая сексуальную функцию, настроение, депрессию, когнитивную функцию и влияние на партнера [1089, 1090]. В небольшом рандомизированном контролируемом исследовании с длительностью наблюдения 12 месяцев оценивали качество жизни у пациентов с нелокализованным РПЖ, которые получали различные виды ГТ или которым не проводилось лечение. У больных, которые получали ГТ, снижены пространственное ориентирование, пространственное восприятие и рабочая память, а также чаще встречаются депрессия, тревожность, усталость и раздражительность на фоне лечения [1091]. Напротив, в проспективном обсервационном исследовании с длительностью наблюдения до трех лет не выявлено снижения когнитивной функции после ГТ по сравнению с наблюдением или показателями у здоровых лиц [1092]. По данным проспективного обсервационного исследования неметастатического РПЖ, при проведении ранней ГТ качество жизни ниже, чем при поздней ГТ [1093]. Результаты другого ретроспективного нерандомизированного исследования свидетельствуют о том, у пациентов, получавших аналоги ЛГРГ, выше эмоциональный и физический дискомфорт, ниже общее состояние здоровья и меньше уверенность в эффективности лечения, чем у больных, которым проводили орхидэктомию. Стадия РПЖ при диагностике не оказывала независимого влияния на состояние здоровья [1094].

При использовании специфических невалидированных анкет показано преимущество монотерапии бикалутамидом перед кастрацией в отношении физических способностей и либидо (не сексуальной функции) через 12 месяцев наблюдения [1095]. При дополнительном анализе, в который вошли только пациенты с исходно нормальным либидо, установлено, что в группе бикалутамида лучше сохранялась сексуальная функция, включая интерес к половой жизни, уверенность в том, что они по-прежнему сексуально привлекательны [1096], а также либидо и эректильная функция [1097]. ИГТ обсуждается в других разделах (см. раздел 6.4.3.2).

8.2.4.1. Сексуальная функция

Потеря либидо и ЭД встречаются очень часто; показатели могут достигать 93% [1098]. Лечение приобретенной ЭД, как правило, не отличается от общепринятого [1099].

8.2.4.2. Приливы

Приливы, возможно, относятся к наиболее частым побочным эффектам ГТ (установленная частота составляет 44–80%) [1098]. Они появляются через три месяца после начала лечения, длительно сохраняются у большинства пациентов и существенно снижают качество жизни. Модуляторы эстрогеновых рецепторов или эстрогены в низких дозах, например ДЭС 0,5–1 мг/сут, снижают частоту и выраженность приливов. Оба вида лечения связаны с риском развития сердечно-сосудистых осложнений [1100].

Для лечения приливов у мужчин можно использовать антидепрессанты, например селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (венлафаксин или сертралин), хотя они уступают по эффективности гормональным препаратам. В проспективном исследовании (n = 919) сравнивали эффективность антидепрессанта венлафаксина (75 мг/сут) с ГТ, медроксипрогестероном (20 мг/сут) и ЦПА (100 мг/сут) [1101]. После 6 месяцев терапии аналогом ЛГРГ было рандомизировано 311 пациентов с выраженными приливами. На основании медианы дневных показателей горячих приливов, венлафаксин уступает по эффективности (-47,2% (межквартильный диапазон от -74,3 до -2,5)) ЦПА (-94,5% (от -100,0 до -74,5)) и медроксипрогестерону (-83,7% (от -98,9 до -64,3)). Эффект плацебо может развиваться у 30% пациентов [1102], поэтому необходимо провести проспективные рандомизированные контролируемые исследования, посвященные сравнению клонидина, вералиприда, габапентина [1103] и акупунктуры [1104].

8.2.4.3. Переломы костей, не связанные с метастазами

На фоне ГТ усиливается ремоделирование костной ткани и снижается МПКТ, при этом наблюдается временная зависимость. Риск спонтанных переломов при длительной ГТ возрастает до 45% [1105]. Перелом бедра связан с увеличением риска смерти [1106]. Для точной оценки МПКТ перед началом длительной ГТ рекомендуется проводить двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (ДРА). Исходно низкая МПКТ (T-BMD (Т-показатель < -2,5 или < -1, при наличии других факторов риска)) свидетельствует о высоком риске последующих переломов, не связанных с метастазами. Чтобы оценить индивидуальный риск, необходимо использовать инструмент ВОЗ FRAX (http://www.shef. ac.uk/FRAX). В течение первого года ГТ часто развиваются ожирение (повышение массы жировой ткани > 10%), саркопения (снижение массы мышечной ткани < 3%) [1107] или снижение массы тела, что повышает риск развития переломов [1108].

8.2.4.3.1. Варианты гормональной терапии

Монотерапию бикалутамидом можно рассматривать как направленную на сохранение костной ткани [1109, 1110], но ее применение ограничено низкой эффективностью (см. раздел 6.1.4.1.1.5.2.3). Влияние ИГТ на костную ткань выглядит менее выраженным [1111].

8.2.4.4. Метаболические изменения

Нарушение обмена липидов встречается часто и может возникать уже в течение первых трех месяцев терапии [1107]. На фоне ГТ также снижается чувствительность к инсулину и повышается уровень инсулина натощак, что считается маркером инсулинорезистентности. По данным ретроспективного анализа, у пациентов с сахарным диабетом метформин выглядит привлекательным препаратом для профилактики метаболических изменений [1112], но к настоящему времени получено недостаточно данных по его применению у пациентов без сахарного диабета.

Метаболический синдром объединяет независимые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, как правило связанные с инсулинорезистентностью. Для постановки диагноза требуется не менее трех критериев [1113]:

- окружность талии > 102 см;
- уровень триглицеридов в крови > 1,7 ммоль/л;
- АД > 130/80 мм рт. ст. или прием антигипертензивных препаратов;
- холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) < 1 ммоль/л;
- гипергликемия > 5,6 ммоль/л или прием гипогликемических препаратов.

У пациентов, получающих ГТ, выше частота метаболического синдрома по сравнению с пациентами, не получающими лечения [1114].

Масса скелетных мышц оказывает сильное влияние на скорость основного обмена и в свою очередь сильно зависит от гормонального воздействия [1115]. Гипогонадизм на фоне ГТ отрицательно влияет на состояние скелетных мышц. В проспективном продольном исследовании пациентов, получавших ГТ (n = 252), при медиане наблюдения 20,4 месяца описано прогрессивное снижение сухой мышечной массы в течение трех лет; на 1,0% через год, 2,1% через два года и 2,4% через три года. Снижение было более выраженным у мужчин в возрасте ≥ 70 лет [1116].

8.2.4.5. Сердечно-сосудистые заболевания

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти пациентов с РПЖ, превышая показатели смертности от самого РПЖ [910, 1117, 1118]. В ряде исследований показано, что ГТ на протяжении 6 месяцев и более коррелирует с повышенным риском развития сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний и инфаркта миокарда [1119]. Анализ данных исследования RTOG 92-02 [1120] и 94-08 [1121] подтвердил повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний независимо от длительности ГТ. В систематическом метаанализе исследований RTOG 8531, 8610, 9202, EORTC 3089 и EORTC 22863 не показано повышения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [1122]. При этом имеются серьезные опасения относительно выводов метаанализа вследствие плохой оценки неточностей во включенных исследованиях [1123, 1124]. В метаанализе обсервационных данных показана связь между ГТ и риском сердечно-сосудистых заболеваний у больных РПЖ, например между приемом аналогов ЛГРГ и нелетальным или летальным инфарктом миокарда или инсультом (ОР 1,57, 95% ДИ 1,26–1,94 и ОР 1,51, 95% ДИ 1,24–1,84) соответственно [1125]. В ретроспективном анализе базы данных обнаружено увеличение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с застойной сердечной недостаточностью или инфарктом миокарда в анамнезе [1126], а в другом исследовании – у больных с метаболическим синдромом [1127]. Считается, что антагонисты ЛГРГ реже вызывают сердечно-сосудистые осложнения, чем аналоги ЛГРГ [1128]. Плохая методология исследований не позволяет сделать убедительные выводы о превосходстве антагонистов. Эти данные стали основанием для FDA сделать предупреждение и опубликовать согласительный документ Американской ассоциации сердца, рака и ассоциации урологов [909]. Превентивные неспецифические мероприятия включают снижение массы тела, повышенные физические нагрузки, улучшение питания и отказ от курения [1129].

8.2.4.6. Слабость

Слабость – это частое осложнение ГТ. Регулярная физическая нагрузка считается лучшим профилактическим мероприятием. Причиной слабости может быть анемия [1098, 1130]. При анемии необходимо выявлять этиологию (инвазия костного мозга, почечная недостаточность, дефицит железа, хроническая кровопотеря) и проводить индивидуализированное лечение. При дефиците железа обязательно систематически проводится заместительная терапия железом (с применением только инъекционных форм препаратов). При сохранении тяжелой анемии показаны регулярные гемотрансфузии. В сложных случаях можно использовать препараты, стимулирующие эритропоэз, при этом следует помнить о повышении риска тромбоэмболических осложнений [1131].

8.2.4.7. Побочные эффекты со стороны нервной системы

Кастрация повышает риск инсульта [1132] и, возможно, увеличивает риск депрессии и снижения когнитивных функций, например болезни Альцгеймера [1133].

8.3. Общее качество жизни у мужчин с раком предстательной железы

Жить дольше с РПЖ не обязательно означает жить хорошо [1074, 1075]. В литературе убедительно показаны неудовлетворенные потребности и необходимость в постоянной поддержке ряда пациентов после диагностики и лечения РПЖ [1134]. РПЖ оказывает влияние на членов семьи, и когнитивная поведенческая терапия позволяет уменьшить выраженность депрессии, тревожности и стресса у лиц, оказывающих помощь пациенту [1135]. Радикальное лечение РПЖ может оказывать негативное влияние на качество жизни в отдаленном периоде (сексуальную функцию, функцию мочеиспускания и кишечника), так же как и ГТ, назначаемая коротким или длительным курсом, может вызывать снижение мышечной массы, сексуальную дисфункцию, усталость, психологическую травму, неблагоприятные метаболические последствия и повышать риск сердечно-сосудистых осложнений и переломов костей [1089, 1136]. На состоянии здоровья также отрицательно сказываются симптомы местнораспространенного или метастатического рака, включая боль, гиперкальциемию, компрессию спинного мозга и патологические переломы, [1137, 1138]. Качество жизни пациентов с РПЖ после лечения ниже по сравнению со здоровыми лицами, включая сексуальную функцию, функцию мочеиспускания и кишечника [1139, 1140].

Концепция качества жизни является субъективной и может подразумевать различные понятия для разных мужчин, но практически у всех больных существует ряд общих характеристик. На их основе для больных РПЖ разработаны и валидированы «исходы, описываемые пациентами» (PROMs). Эти опросники позволяют оценить основные проблемы, которые возникают у больных после диагностики и лечения РПЖ, и создать шкалы, чтобы охарактеризовать влияние на восприятие качества жизни, связанного со здоровьем. При проведении двух систематических обзоров по болезнь-специфическим показателям качества жизни, связанного со здоровьем, в качестве основы для рекомендаций группа экспертов нашла следующие валидированные PROMs для мужчин с РПЖ (см. табл. 8.3.1).

Таблица 8.3.1. PROMs для оценки качества жизни у онкологических больных

Опросник	Домен/показатель
Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) [1141]	Психологическое самочувствие, социальное/ семейное самочувствие, эмоциональное самочувствие и функциональные возможности
Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) [1142]	12 канцероспецифических показателей для оценки симптомов, связанных с ПЖ. Можно объединять со шкалой FACT-G или описывать отдельно
European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 (EORTC QLQ-C30) [1143]	5 функциональных доменов (физическое, ролевое, когнитивное, эмоциональное и социальное функционирование); 3 домена симптомов (слабость, боль, тошнота и рвота); общее здоровье/шкала качества жизни и несколько отдельных показателей для оценки дополнительных симптомов, часто описываемых онкологическими больными (одышка, снижение аппетита, нарушение сна, запоры и диарея), и финансовые затруднения, связанные с заболеванием
European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-PR 25 (EORTC QLQ-PR 25) [1144]	Функция мочеиспускания, кишечника и симптомы, связанные с лечением, а также сексуальная активность и сексуальная функция
Expanded prostate cancer index composite (EPIC) [1145]	Функция мочеиспускания, кишечника, сексуальная функция и гормональные симптомы
Expanded prostate cancer index composite short form 26 (EPIC 26) [1146]	Функция мочеиспускания, кишечника, сексуальная функция и гормональные симптомы
UCLA Prostate Cancer Index (UCLA PCI) [1147]	Функция мочеиспускания, кишечника и сексуальная функция
Prostate Cancer Quality of Life Instrument (PCQoL) [1148]	Функция мочеиспускания, кишечника и сексуальная функция, с дополнительной шкалой для оценки тревожности
Prostate Cancer Outcome Study Instrument [1149]	Функция мочеиспускания, кишечника и сексуальная функция

8.3.1. Показатели качества жизни у мужчин с локализованным раком предстательной железы в отдаленном периоде (> 12 месяцев)

8.3.1.1. Пациенты после местного лечения

Недавно опубликованы результаты исследования ProtecT (n = 1643), в котором не выявлено различий в общем качестве жизни, оцениваемом по шкале EORTC QLQ-C30, через 5 лет наблюдения у мужчин в возрасте 50–69 лет с РПЖ стадии T1-T2, которых рандомизировали в группу активного наблюдения, РПЭ или ЛТ в комбинации с ГТ в течение 6 месяцев [1085]. Функция мочеиспускания по шкале EPIC (через 6 лет) после РПЭ была хуже по сравнению с активным наблюдением или ЛТ (88,7, 89,0 и 91,4 соответственно), так же как и недержание мочи (80,9, 85,8 и 89,4 соответственно), общая сексуальная функция (32,3, 40,6 и 41,3 соответственно), сексуальная функция (23,7, 32,5 и 32,7 соответственно) и обеспокоенность сексуальной функцией (51,4, 57,9 и 60,1 соответственно). Для 50 показателей шкалы EPIC не доступны минимальные клинически важные различия. Показатели функции кишечника по шкале EPIC через 6 лет наблюдения в исследовании ProtecT были ниже по всем доменам в группе ЛТ, чем в группе активного наблюдения и РПЭ: функция (90,8, 92,3 и 92,3 соответственно), обеспокоенность (91,7, 94,2 и 93,7 соответственно) и общий показатель (91,2, 93,2 и 93,0 соответственно).

Эти результаты по РПЭ и ЛТ соответствуют другим обсервационным исследованиям [1079, 1150]. В исследование The Prostate Cancer Outcomes Study (PCOS) [1079] входила когорта из 1655 мужчин (1164 в группе РПЭ и 491 в группе ЛТ). После 5 лет наблюдения частота недержания мочи и ЭД была выше в группе РПЭ, а нарушения функции кишечника – в группе ЛТ. Однако, несмотря на различия через 5 лет, при наблюдении в течение 15 лет скорректированные показатели недержания мочи, нарушения функции кишечника или ЭД были сопоставимы. Совсем недавно показано, что, хотя ДЛТ оказывает отрицательное влияние на функцию кишечника, через 12 месяцев после лечения различие в показателях не превышает порога клинической значимости [1086]. Поскольку 81% больных в группе ДЛТ получили ЛТМИ, риск осложнений современных методов ЛТ может быть несколько ниже. Эти данные подтверждены в пятилетнем проспективном популяционном когортном

исследовании, в котором сравнивали PROMs у пациентов с локализованным РПЖ благоприятного и неблагоприятного риска [1150]. У 1386 мужчин с РПЖ благоприятного риска проводилось сравнение активного наблюдения, нервосберегающей РПЭ, ДЛТ и низкодозной брахитерапии. Согласно результатам, РПЭ связана с более выраженным недержанием мочи через 5 лет и сексуальной дисфункцией через 3 года по сравнению с активным наблюдением. Изменения после ДЛТ сопоставимы с таковыми при активном наблюдении, а низкодозная брахитерапия связана с более низкими показателями функции мочеиспускания, кишечника и сексуальной функции через 1 год. У 619 пациентов с РПЖ неблагоприятного риска показатели недержания мочи и сексуальной дисфункции после РПЭ без нервосбережения были выше на протяжении 5 лет, чем после ДЛТ в комбинации с ГТ.

Наиболее качественные данные по канцероспецифическому качеству жизни после брахитерапии получены в небольшом рандомизированном исследовании (n = 200), в котором сравнивали РПЭ с двусторонним нервосбережением и брахитерапию у больных локализованным РПЭ (до стадии T2a). У 20% пациентов через год наблюдения снизились показатели физического функционирования и усилилась ирритативная симптоматика, однако через 5 лет отсутствовало различие в показателях шкалы EORTCQLQ-C30/PR-25 по сравнению с исходным уровнем [1151]. Следует отметить, что в этом исследовании описаны только групповые тесты. В последующем исследовании этой же группы авторов, в котором сравнивали робот-ассистированную РПЭ с двусторонним нервосбережением и брахитерапию (n = 165), в группе брахитерапии были выше показатели удержания мочи через 6 месяцев, но хуже эректильная функция через два года [1152]. Нижеприведенные рекомендации основаны на этих данных и синтезе результатов 18 рандомизированных и нерандомизированных исследований, включенных в систематический обзор (n = 13 604) [1153].

8.3.1.2. Рекомендации по качеству жизни у пациентов, которым проводится местное лечение

Рекомендации	**СР**
Необходимо информировать пациентов, которым предлагают активное наблюдение, что общее качество жизни через 5 лет будет сопоставимым с показателями после РПЭ или ЛТ	Сильная
Следует обсуждать с больными отрицательное влияние РПЭ на функцию мочеиспускания и сексуальную функцию, а также негативное влияние ЛТ на функцию кишечника	Сильная
Необходимо информировать пациентов, которым проводится брахитерапия, об усилении выраженности симптомов накопления через год, с восстановлением показателей через 5 лет	Слабая

8.3.2. Улучшение качества жизни у мужчин с диагностированным раком предстательной железы

Пациенты после местного лечения

Многопрофильная реабилитация больных локализованным РПЖ под контролем медсестры (направленная на сексуальную функцию, переживания по поводу рака, депрессию в отношениях, коррекцию функции кишечника и мочеиспускания) оказывает положительное влияние при ближайшем наблюдении на сексуальную функцию (4 месяца) (размер эффекта 0,45), а при длительном наблюдении – на сексуальные ограничения (12 месяцев) (размер эффекта 0,5) и переживания по поводу рака (размер эффекта 0,51) [1154].

Консервативные методы лечения пациентов с недержанием мочи после РПЭ включают тренировку мышц тазового дна, в том числе с биологической петлей обратной связи, электрическую стимуляцию, экстракорпоральную магнитную иннервацию, компрессионные устройства (пенильные зажимы), изменение образа жизни или комбинацию методов. Эффективность и значение консервативного лечения не определены [1155]. Хирургические методы, включая установку слингов и искусственного сфинктера мочевого пузыря, позволяют снизить количество прокладок в день и повысить качество жизни. Общие показатели устранения недержания мочи составляют около 60%, а у 25% больных уменьшается выраженность недержания [1156].

Использование ингибиторов ФДЭ-5 для реабилитации полового члена остается противоречивым. В одноцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании, включавшем 100 мужчин после нервосберегающей РПЭ, не выявлено эффективности приема силденафила на ночь (50 мг) по сравнению с приемом в режиме «по требованию» [1157]. Однако в многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании (n = 423), включавшем мужчин в возрасте < 68 лет с нормальной исходной эректильной функцией, которым проводилась открытая, лапароскопическая или робот-ассистированная РПЭ, в группе тадалафила (5 мг) 1 р/сут показатели домена сексуальной функции по шкале EPIC через 9 месяцев наблюдения были выше по сравнению с дозой 20 мг в режиме «по требованию» или плацебо (наименьшее квадратичное среднее отклонение +9,6: 95% ДИ 3,1–16,0) [547]. Учитывая противоречивые результаты, нельзя дать точные рекомендации, несмотря на тенденцию к раннему использованию ингибиторов ФДЭ-5 после РПЭ для реабилитации полового члена [1158]. Этот вопрос подробно обсуждается в рекомендациях ЕАУ по сексуальной функции и репродуктивному здоровью [1159].

Пациенты после системной терапии

Как и у мужчин, которым проводится радикальное лечение (см. выше) при РПЖ стадии T1-T3, комбинированная психологическая поддержка пациентов после ЛТ и ГТ под контролем медсестры и многопрофильная реабилитация под контролем физиотерапевта улучшают качество жизни. Проводимые мероприятия включают планирование действий по потребностям пациента, связанным с изменениями образа жизни, контролем веса, режимом мочеиспусканий, сексуальной функцией и психологическими проблемами. Они дополняются упражнениями для мышц тазового дна. Через 22 недели отмечается улучшение показателей домена функции мочеиспускания (скорректированный средний показатель 4,5: 95% ДИ 0,6–8,4), ирритативной симптоматики (скорректированный средний показатель 5,8: 95% ДИ 1,4–10,3) и гормональных расстройств (скорректированный средний показатель 4,8: 95% ДИ 0,8–8,8) шкалы EPIC [1160].

Проведение аэробных и силовых упражнений умеренной интенсивности у пациентов, получающих ГТ, улучшает показатель домена ролевого функционирования шкалы EORTC QLQ-C30 (скорректированный средний показатель 15,8: 95% ДИ 6,6–24,9) и когнитивного функционирования (скорректированный средний показатель 11,4: 95% ДИ 3,3–19,6), а также показатель шкалы симптомов для усталости (скорректированный средний показатель 11,0: 95% ДИ 20,2–1,7), тошноты (скорректированный средний показатель 4,0: 95% ДИ 7,4–0,25) и одышки (скорректированный средний показатель -12,4: 95% ДИ 22,5–2,3) через три месяца наблюдения [1161]. Кроме того, упражнения позволяют клинически значимо улучшить показатель шкалы FACT-P (среднее различие 8,9: 95% ДИ 3,7–14,2) у больных, длительно получающих ГТ [1162, 1163]. Эти данные подтверждены в систематическом обзоре и метаанализе исследований высокого качества, в котором описано улучшение канцероспецифического качества жизни через 12 недель (стандартное отклонение 0,33: 95% ДИ 0,08–0,58) [1130].

Необходимо назначить дополнительный прием кальция и витамина D при их недостаточном употреблении с пищей, поскольку они оказывают положительное влияние на костную ткань у мужчин, получающих ГТ [1164].

Бисфосфонаты повышают МПКТ бедра и позвоночника до 7% в течение года. Оптимальный режим применения золедроновой кислоты – каждые три месяца [1165] или раз в год [1166] – не определен. Выбор оптимального режима имеет важное значение из-за риска развития остеонекроза нижней челюсти, который может зависеть как от дозы, так и от времени [1167]. При МПКТ ≤ 2,5 и ниже рекомендуется режим один раз в три месяца, поскольку инъекции один раз в год в таком случае, вероятно, оказывают недостаточное защитное действие [1168].

У пациентов с РПЖ стадии M0 денозумаб (60 мг п/к каждые 6 месяцев) через два года повышает МПКТ поясничного отдела позвоночника на 5,6% по сравнению со снижением на 1% в группе плацебо [1169]. Кроме того, в группе денозумаба ниже частота переломов позвоночника (1,5 и 3,9%, p = 0,006). Эффективность не зависит от возрастной группы (< 70 или > 70 лет), продолжительности и типа ГТ, исходного уровня МПКТ, веса и исходного ИМТ. Кроме того, это преимущество не было связано с какими-либо значимыми побочными эффектами, включая остеонекроз челюсти или замедление срастания переломов позвоночника. У пациентов с РПЖ стадии M0, которые получали более высокую дозу денозумаба (120 мг каждые 4 недели), наблюдалась задержка в развитии костных метастазов на 4,2 месяца [1030]. Повышение дозы не сопровождалось влиянием на общую выживаемость, но приводило к увеличению частоты побочных эффектов. По этой причине данный режим не рекомендуется.

8.3.2.1. Рекомендации по качеству жизни у пациентов, которым проводится системное лечение

Рекомендации	**СР**
Пациентам, получающим ГТ, показаны комбинированные аэробные и анаэробные упражнения под наблюдением опытного специалиста в течение 12 недель	Сильная
Пациентам, получающим ГТ, необходимо поддерживать нормальный вес и здоровую диету, отказаться от курения и проходить ежегодный скрининг на сахарный диабет и гиперхолестеринемию. Кроме того, рекомендуется дополнительный прием кальция и витамина D	Сильная
Пациентам с РПЖ стадии T1-T3 после любого радикального лечения показана многопрофильная реабилитация под контролем медсестры, основанная на личных предпочтениях пациента и направленная на недержание мочи, сексуальную функцию, депрессию и страх рецидива, социальную поддержку и положительные изменения образа жизни	Сильная
При назначении длительной ГТ показано выполнение двойной эмиссионной рентгеновской абсорбциометрии для оценки МПКТ	Сильная
Для оценки и коррекции МПКТ у пациентов, длительно получающих ГТ, необходимо использовать шкалу FRAX	Сильная

9. Литература (представлена в конце издания)

10. Конфликт интересов

Все члены группы по составлению клинических рекомендаций по РПЖ предоставили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация доступна на сайте Европейской ассоциации урологов: http://www.uroweb.org/guidelines/. Данные рекомендации были созданы при финансовой поддержке ЕАУ. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. ЕАУ – некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций ЕАУ не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.

11. Информация по цитированию

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

Ссылка на полную версию рекомендаций оформляется следующим образом:
EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress, Amsterdam, the Netherlands, 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.

Если требуется издатель и/или местоположение:
EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/

Ссылки на отдельные рекомендации оформляются следующим образом:
Имена авторов. Название источника. Тип публикации. ISBN. Издатель и его местоположение, год.

Клинические рекомендации по почечно-клеточному раку

B. Ljungberg (председатель), L. Albiges, K. Bensalah, A. Bex (вице-председатель), R.H. Giles (адвокат пациентов), M. Hora, M.A. Kuczyk, T. Lam, L. Marconi, A.S. Merseburger, T. Powles, M. Staehler, A. Volpe

Помощники в составлении рекомендаций: Y. Abu-Ghanem, S. Dabestani, S. Fernández-Pello Montes, F. Hofmann, T. Kuusk, R. Tahbaz

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: В.Б. Матвеев

© Европейская ассоциация урологов, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ 5
   - 1.1. Цели и задачи 5
   - 1.2. Состав рабочей группы 5
   - 1.3. Благодарность 5
   - 1.4. Доступные публикации 5
   - 1.5. История публикаций и резюме по изменениям 5
     - 1.5.1. История публикаций 5
     - 1.5.2. Резюме по изменениям 5
2. МЕТОДЫ 8
   - 2.1. Поиск данных 8
   - 2.2. Рецензирование 9
   - 2.3. Будущие цели 9
3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ 10
   - 3.1. Эпидемиология 10
   - 3.2. Этиология 10
     - 3.2.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по эпидемиологии, этиологии и патогенезу 10
   - 3.3. Гистологическая диагностика 11
     - 3.3.1. Светлоклеточный вариант почечно-клеточного рака 11
     - 3.3.2. Папиллярный вариант почечно-клеточного рака 11
     - 3.3.3. Хромофобный вариант почечно-клеточного рака 11
   - 3.4. Редкие опухоли почек 11
     - 3.4.1. Медуллярная карцинома почки 12
       - 3.4.1.1. Лечение медуллярной карциномы почки 12
     - 3.4.2. Карцинома, ассоциированная с терминальной стадией заболевания почек; почечно-клеточный рак, связанный с приобретенными кистами 12
     - 3.4.3 Папиллярная аденома 12
     - 3.4.4. Наследственные опухоли почек 12
     - 3.4.5. Ангиомиолипома 13
       - 3.4.5.1. Лечение 13
     - 3.4.6. Онкоцитома почки 14
   - 3.4. Резюме по данным литературы по лечению редких опухолей почки 16
     - 3.4.7. Кистозные образования почки 16
4. СТАДИРОВАНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ 17
   - 4.1. Стадирование 17
   - 4.2. Анатомическая классификация 18
5. ДИАГНОСТИКА 18
   - 5.1. Симптомы 18
     - 5.1.1. Физикальное обследование 18
     - 5.1.2. Лабораторная диагностика 18
   - 5.2. Инструментальные методы исследования 18
     - 5.2.1. Наличие контрастного усиления 19
     - 5.2.2. Визуализация с помощью компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии 19
     - 5.2.3. Другие виды исследований 19
     - 5.2.4. Рентгенологическое обследование для выявления метастатического почечно-клеточного рака 19

5.2.5. Классификация кист почки по Bosniak 20
5.3. Биопсия опухоли почки 20
5.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике почечно-клеточного рака 21
6. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ 22
6.1. Классификация 22
6.2. Анатомические факторы 22
6.3. Гистологические факторы 22
6.4. Клинические факторы 23
6.5. Молекулярные факторы 23
6.6. Прогностические системы и номограммы 24
6.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по прогностическим факторам 24
7. ЛЕЧЕНИЕ 25
7.1. Лечение локализованного почечно-клеточного рака 25
7.1.1. Введение 25
7.1.2. Хирургическое лечение 25
7.1.2.1. Резекция почки по сравнению с радикальной нефрэктомией 25
7.1.2.2. Сопутствующие вмешательства 27
7.1.3. Методики радикальной нефрэктомии и резекции почки 28
7.1.3.1. Методики радикальной нефрэктомии 28
7.1.3.2. Методики резекции почки 29
7.1.3.3. Положительный хирургический край после резекции опухоли 30
7.1.4. Нехирургические подходы в качестве альтернативы хирургическому лечению 31
7.1.4.1. Сравнение хирургического и нехирургического лечения 31
7.1.4.2. Наблюдение 31
7.1.3.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по методикам радикальной нефрэктомии и резекции почки 31
7.1.4.3. Методы абляции 32
7.2. Лечение местнораспространенного почечно-клеточного рака 34
7.2.1. Введение 34
7.2.2. Лечение пациентов с клинически положительными лимфоузлами (cN+) 34
7.2.3. Лечение местнораспространенного нерезектабельного почечно-клеточного рака 35
7.2.4. Лечение почечно-клеточного рака при венозном тромбозе 35
7.2.4.1. Доказательная база проведения хирургического лечения пациентам с опухолевым тромбом 35
7.2.4.2. Доказательная база различных хирургических стратегий 35
7.2.4.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению почечно-клеточного рака при венозном тромбозе 35
7.2.5. Адъювантная терапия 36
7.3. Местнораспространенный/метастатический почечно-клеточный рак 37
7.3.1. Местное лечение местнораспространенного/метастатического почечно-клеточного рака 37
7.3.1.1. Циторедуктивная нефрэктомия 37
7.2.5.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по адъювантной терапии 37
7.3.2. Местное лечение метастазов при метастатическом почечно-клеточном раке 39
7.3.2.1. Сравнение полного и неполного удаления метастазов 39
7.3.2.2. Местное лечение метастазов почечно-клеточного рака в кости 39
7.3.2.3. Местное лечение метастазов почечно-клеточного рака в головной мозг 39
7.3.2.4. Эмболизация метастазов 40

7.3.2.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по местному лечению метастазов при метастатическом почечно-клеточном раке 40
7.4. Системная терапия при метастатическом почечно-клеточном раке 40
7.4.1. Химиотерапия 40
7.4.1.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по системной терапии при местнораспространенном/метастатическом почечно-клеточном раке 40
7.4.2. Иммунотерапия 41
7.4.2.1. Интерферон-α в режиме монотерапии и в комбинации с бевацизумабом 41
7.4.2.2. Интерлейкин-2 41
7.4.2.3. Блокада иммунных контрольных точек 41
7.4.2.4. Иммунотерапия/комбинированная терапия 42
7.4.2.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по иммунотерапии при метастатическом почечно-клеточном раке 44
7.4.3. Таргетная терапия 45
7.4.3.1. Ингибиторы тирозинкиназы 46
7.4.4. Моноклональные антитела против циркулирующего VEGF 47
7.4.4.1. Монотерапия бевацизумабом и комбинация бевацизумаба с интерфероном-α 47
7.4.5. Ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих 48
7.4.5.1. Темсиролимус 48
7.4.5.2. Эверолимус 48
7.4.6. Стратегии лечения 48
7.4.6.1. Лечение пациентов со светлоклеточным метастатическим почечно-клеточным раком, ранее не получавших лечения 48
7.4.6.2. Несветлоклеточный почечно-клеточный рак 49
7.4.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по системной терапии метастатического почечно-клеточного рака 50
7.5. Рецидив почечно-клеточного рака 51
7.5.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по местнораспространенному/метастатическому почечно-клеточному раку 51
8. НАБЛЮДЕНИЕ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА 52
8.1. Введение 52
8.2. Каким образом, кого и когда обследовать? 52
8.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по наблюдению после радикальной нефрэктомии, резекции почки или абляции почечно-клеточного рака 53
8.4. Исследовательские приоритеты 54
9. ЛИТЕРАТУРА (представлена в конце издания) 54
10. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ 54
11. ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ 54

1. Введение

1.1. Цели и задачи

Рабочая группа Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) по почечно-клеточному раку (ПКР) подготовила настоящие рекомендации, чтобы предоставить урологам информацию, основанную на доказательствах, и рекомендации по лечению ПКР.

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

1.2. Состав рабочей группы

Рабочая группа ЕАУ по ПКР состоит из международной команды экспертов, включая урологов, онколога, методолога, морфолога и рентгенолога, обладающих опытом в области лечения почечно-клеточного рака. С 2015 г. в рабочую группу включен адвокат пациентов для представления интересов больных в рекомендациях.

Все эксперты, которые принимали участие в создании документа, направили заявление о возможном конфликте интересов, которое можно посмотреть на сайте ЕАУ: http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/.

1.3. Благодарность

Рабочая группа хотела бы выразить особую благодарность за методологическую и научную поддержку, оказанную проф. д-ром O. Hes (морфолог, Пльзень (Чехия)) в написании двух разделов настоящих рекомендаций: «Гистологическая диагностика» и «Редкие опухоли почки».

1.4. Доступные публикации

Доступны краткие рекомендации как в печатном виде, так и в различных версиях для мобильных устройств на базе iOS и Android, в которых представлены основные данные из рекомендаций по ПКР. Это сокращенные версии, которые требуют обращения к полному тексту рекомендаций. Опубликован ряд научных статей, а также несколько переводов всех версий рекомендаций [1].

Все документы доступны на сайте ЕАУ: http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/.

1.5. История публикаций и резюме по изменениям

1.5.1. История публикаций

ЕАУ опубликовала первые рекомендации по ПКР в 2000 г. Настоящее печатное издание представляет собой ограниченное обновление рекомендаций 2019 г.

1.5.2. Резюме по изменениям

В рекомендациях по ПКР 2019 г. обновлены все главы из публикации 2019 г. Во всем документе добавлены ссылки на литературу. В следующие разделы включены новые данные, что привело к изменению рекомендаций:

3.5. Резюме по данным литературы по лечению редких опухолей почки

Рекомендации	СР
Селективная артериальная эмболизация или органосохраняющее лечение при АМЛ показаны в следующих случаях: • опухоли крупного размера (рекомендуемый порог для вмешательства отсутствует); • женщины детородного возраста; • пациенты, у которых ограничен последующий контроль или доступ к экстренной помощи; • стойкий болевой синдром или повторные эпизоды кровотечения	Слабая
При благоприятном ответе на системную терапию пациентам с локализованной медуллярной карциномой почки можно предлагать радикальную нефрэктомию	Слабая

7.1.4.3.8. Резюме по данным литературы и рекомендации по нехирургическим подходам в качестве альтернативы хирургическому лечению

Резюме по данным литературы	УД
Необходимо информировать пациентов, которым предлагается активное наблюдение, радиочастотная абляция и криоабляция, о более высоком риске местного рецидива и/или прогрессирования опухоли	Слабая

7.4.2.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по иммунотерапии при метастатическом почечно-клеточном раке

Резюме по данным литературы	УД
Комбинированная терапия пембролизумабом и акситинибом позволяет улучшить общую выживаемость и частоту объективного ответа у пациентов с метастатическим сПКР, которые не получали лечение, по сравнению с монотерапией сунитинибом, вне зависимости от группы риска IMDC	1b
В настоящее время экспрессия PD-L1 не влияет на отбор пациентов	2b
В случае развития побочных эффектов, связанных с иммунотерапией, на фоне комбинированного приема акситиниба и пембролизумаба можно продолжить монотерапию акситинибом. Повторное назначение комбинированной терапии требует обсуждения с экспертами	4
Пациенты, которые не получили четыре полных дозы ипилимумаба вследствие токсичности, могут продолжить монотерапию ниволумабом, если она считается безопасной и эффективной. Повторное назначение комбинированной терапии требует обсуждения с экспертами	4
Лечение после прогрессирования ПКР может быть целесообразным, но требует тщательного наблюдения и консультации многопрофильной команды	1b
Комбинированную терапию ниволумабом и ипилимумабом или пембролизумабом и акситинибом необходимо проводить в специализированных центрах, в которых имеется опыт проведения комбинированной иммунотерапии и поддерживающей терапии в условиях многопрофильной команды	4

3.5. Резюме по данным литературы по лечению редких опухолей почки

Рекомендации	СР
Пациентам с метастатическим сПКР, которые не получали лечение, показана комбинированная терапия пембролизумабом и акситинибом, вне зависимости от группы риска IMDC	Сильная
Пациентам с метастатическим сПКР группы промежуточного и плохого прогноза, которые не получали лечение, показана комбинированная терапия ипилимумабом и ниволумабом	Сильная
Пациенты, которые не получили четыре полных дозы ипилимумаба вследствие токсичности, могут продолжить монотерапию ниволумабом, если она считается безопасной и эффективной	Слабая
В случае развития побочных эффектов, связанных с иммунотерапией, на фоне комбинированного приема акситиниба и пембролизумаба показана монотерапия акситинибом	Слабая
Лечение после прогрессирования ПКР может быть целесообразным, но требует тщательного наблюдения и консультации многопрофильной команды	Слабая
В случае невозможности проведения или непереносимости терапии ингибиторами иммунных контрольных точек пациентам с метастатическим сПКР группы благоприятного, промежуточного и плохого прогноза показана терапия сунитинибом или пазопанибом	Сильная
В случае невозможности проведения или непереносимости терапии ингибиторами иммунных контрольных точек пациентам с метастатическим сПКР группы промежуточного и плохого прогноза, которые не получали лечение, показан кабозантиниб	Сильная*

** Хотя рекомендация основана на результатах рандомизированного исследования II фазы, в этой популяции кабозантиниб выглядит сопоставимым по эффективности с сунитинибом. Это оправдывает аналогичную рекомендацию в исключительных обстоятельствах.*

7.4.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по системной терапии метастатического почечно-клеточного рака

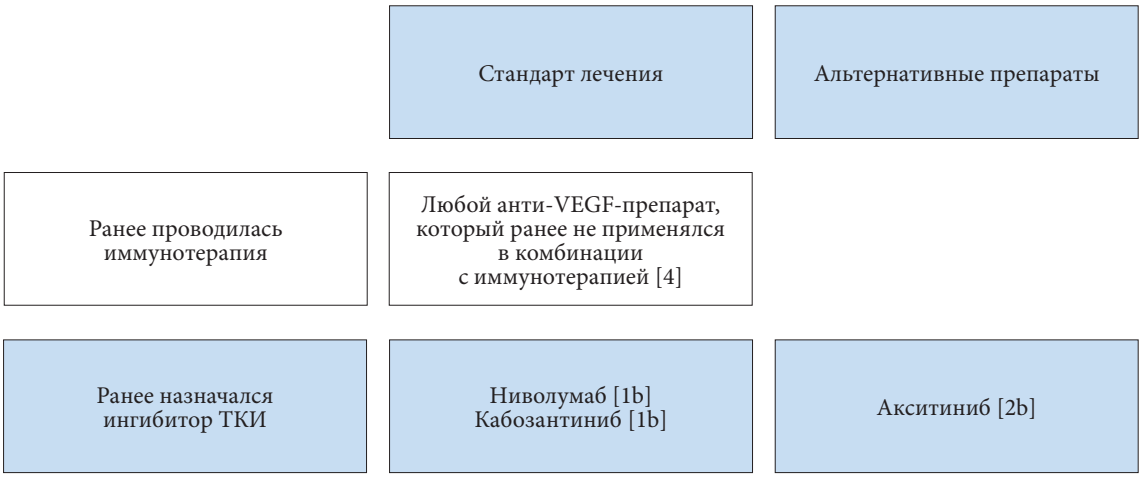
Резюме по данным литературы	УД
Комбинированная терапия ингибиторами иммунных контрольных точек вытеснила монотерапию анти-VEGF-препаратами	1b
Пазопаниб не уступает по эффективности сунитинибу в первой линии терапии мПКР.	1b
Тивозаниб одобрен к применению EMA, но, согласно опубликованным данным, он уступает по эффективности другим препаратам в рамках первой линии терапии	3
После первой линии комбинированной терапии на основе ингибиторов PD-L1 рекомендуется проводить монотерапию анти-VEGF-препаратами. Следует избегать повторного назначения уже использованных ранее препаратов	3
Кабозантиниб и ниволумаб в режиме монотерапии превосходят эверолимус по ВБП у пациентов, ранее получавших одну и более линий анти-VEGF-терапии	1b
Эверолимус продлевает ВБП по сравнению с плацебо у пациентов, которые получали анти-VEGF-терапию. Он не должен широко применяться раньше, чем в третьей линии терапии	1b
Ингибиторы mTOR и анти-VEGF-препараты имеют ограниченную эффективность при несветлоклеточном ПКР. Сунитиниб статистически незначимо превосходит эверолимус по онкологическим результатам	2a
Ленватиниб в комбинации с эверолимусом несколько превосходит монотерапию эверолимусом по ВБП при неэффективности анти-VEGF-терапии. Его роль после терапии ингибиторами иммунных контрольных точек не определена. Учитывая отсутствие убедительных данных, дать рекомендации по его применению не представляется возможным	2a

Рекомендации	СР
Ниволумаб или кабозантиниб показаны при метастатическом сПКР, резистентном к анти-VEGF-терапии у пациентов, не получавших ингибиторы иммунных контрольных точек	Сильная
Для терапии третьей линии показано последовательное назначение препаратов, не применявшихся в рамках второй линии терапии	Слабая
Пациентам с ПКР, резистентным к комбинации ниволумаба и ипилимумаба, в рамках второй линии терапии показана анти-VEGF-терапия	Слабая
При метастатическом сПКР после анти-VEGF-терапии рекомендуется кабозантиниб	Сильная

	Стандарт лечения	Альтернативные препараты у пациентов в случае недоступности или непереносимости ингибиторов контрольных иммунных точек
Группа благоприятного прогноза	Пембролизумаб/акситиниб [1b]	Сунитиниб [1b] Пазопаниб* [1b]
Группа промежуточного и плохого прогноза	Пембролизумаб/акситиниб [1b] Ипилимумаб/ниволумаб [1b]	Кабозантиниб Сунитиниб [1b] Пазопаниб* [1b]

** Пазопаниб показан только в группе промежуточного прогноза.*
[1b] = основано на одном рандомизированном контролируемом исследовании III фазы.
[2a] = основано на одном рандомизированном контролируемом исследовании II фазы.

Рис. 7.1. Обновленные рекомендации по терапии первой линии у пациентов со светлоклеточным мПКР



[1b] = основано на одном рандомизированном контролируемом исследовании III фазы.
[2b] = анализ подгрупп рандомизированного контролируемого исследования III фазы.
[4] = мнение экспертов.

Рис. 7.2. Рекомендации по последующим линиям терапии

2. Методы

2.1. Поиск данных

В клинических рекомендациях 2020 г. посредством структурированного литературного поиска найдены, сопоставлены и оценены новые и клинически значимые данные по большинству глав, как показано в табл. 2.1.

Рабочая группа провела обширный поиск литературы, охватывающий все аспекты рекомендаций. Поиск был ограничен только исследованиями, которые имели высокий уровень доказательности (систематические обзоры с метаанализом, рандомизированные исследования и проспективные нерандомизированные сравнительные исследования) и были опубликованы на английском языке. Кроме того, поиск был ограничен с 18 июня 2018 г. до 5 апреля 2019 г. Поиск проводился в базе данных Medline, EMBASE и библиотеке Кокрейновских систематических обзоров. Всего было найдено 2225 публикаций, которые оценивали по клинической значимости.

В обновление рекомендаций включено 49 новых публикаций. Поисковая стратегия опубликована по адресу: http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/?type=appendices-publications.
Для каждой рекомендации в онлайн-режиме заполняется форма для определения силы, с учетом ряда основных элементов, на основании модифицированной методологии GRADE [2]. Сила рекомендаций определяется с учетом следующих основных элементов:

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

Эти основные элементы стали основой, которую рабочая группа использует для определения силы каждой рекомендации. Она в свою очередь описана терминами «сильная» или «слабая» [4]. Сила каждой рекомендации определяется балансом между желательными и нежелательными последствиями альтернативных стратегий, качеством данных (включая точность критериев) и природой и вариабельностью ценностей и предпочтений пациентов. С целью консультирования таблицы опубликованы онлайн.

Несколько разделов рекомендаций обновлены на основании результатов систематических обзоров, проведенных рабочей группой совместно с отделом клинических рекомендаций ЕАУ, по темам, выбранным в качестве приоритетных. Эти обзоры были проведены по стандартной методологии Кохрана; http://www.cochranelibrary.com/about/about-cochrane- systematic-reviews.html.

Таблица 2.1. Описание обновлений и резюме по методологии рецензирования

Раздел	Краткое описание методологии рецензирования
1. Введение	Не применимо
2. Методы	Не применимо
3. Эпидемиология, этиология и патогенез	Глава обновлена путем стандартного описательного обзора, на основании структурированного анализа литературы
4. Стадирование и классификация	Глава обновлена путем стандартного описательного обзора, на основании структурированного анализа литературы. Раздел 3.3.5 («Ангиомиолипома») изменен по результатам систематического обзора [5]
5. Диагностика	Раздел 5.2 («Диагностика») изменен по результатам систематического обзора [6]. Остальной текст главы обновлен на основании структурированного анализа литературы
6. Прогноз	Глава обновлена путем стандартного описательного обзора, на основании структурированного анализа литературы
7. Лечение (лечение ПКР)	Разделы 7.1.2 и 7.2.4 («Хирургическое лечение локализованного и местнораспространенного почечно-клеточного рака») изменены по результатам обновленного систематического обзора. Раздел 7.4.6.2. («Несветлоклеточный почечно-клеточный рак») обновлен по результатам систематического обзора [7]. Остальной текст главы обновлен на основании структурированного анализа литературы. Раздел «Системная терапия при метастатическом ПКР» был обновлен по результатам систематического обзора
8. Наблюдение после лечения почечно-клеточного рака	Глава обновлена путем стандартного описательного обзора, на основании структурированного анализа литературы. Включены результаты из проспективной базы данных, созданной рабочей группой [8, 9]

Дополнительную информацию по методологии можно найти в общем разделе «Методология» настоящего печатного издания или в онлайн-версии на сайте ЕАУ: http://www.uroweb.org/guideline/. По указанному адресу также можно просмотреть список ассоциаций, которые оказали поддержку в составлении рекомендаций ЕАУ.

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

2.2. Рецензирование

Все изменения, сделанные по результатам систематических обзоров, прошли рецензирование. Кроме того, проведено рецензирование текста рекомендаций перед публикацией в 2019 г.

2.3. Будущие цели

В последующих обновлениях рабочая группа по ПКР сделает акцент на исходах, описываемых пациентами.

Другой областью интереса является использование клинических показателей качества. Для данной группы больных выбрано несколько ключевых показателей:

- КТ органов грудной клетки для оценки метастазов в легкие;
- пропорция пациентов с опухолями стадии T1aN0M0, которым проводится резекция почки в качестве первичного лечения;
- пропорция пациентов, которым выполняется лечение в течение 6 недель после диагностики опухоли;
- пропорция пациентов с метастатическим ПКР, которым предлагается таргетная терапия;
- пропорция больных, которым проводится малоинвазивное или хирургическое лечение в качестве первичного вмешательства и которые умирают в течение 30 дней.

Члены рабочей группы создали базу данных для анализа современных подходов к наблюдению пациентов с ПКР в различных европейских центрах. Первичными целями этого проекта являются оценка характера рецидива и использование методов визуализации.

В обновление рекомендаций 2020 г. будут включены результаты продолжающихся и новых систематических обзоров.

В настоящее время проводятся следующие систематические обзоры:

- аблативные методики или резекция почки при опухолях стадии T1-T2;
- оптимальные варианты лечения опухолей стадии T2 и выше;
- систематический обзор и метаанализ системной терапии опухолей почки (Кохрановский обзор);
- показания и оптимальные варианты лечения ангиомиолипомы;
- адъювантная таргетная терапия у пациентов с почечно-клеточным раком и высоким риском рецидива.

3. Эпидемиология, этиология и патогенез

3.1. Эпидемиология

ПКР составляет 3% всех опухолей с самым высоким уровнем заболеваемости в западных странах [10]. В целом, в последние 20 лет и до недавнего времени отмечается ежегодный прирост заболеваемости на уровне около 2% как в Европе, так и в мире. В 2018 г. в Европейском союзе зарегистрировано 99 200 новых случаев ПКР и 39 100 смертей, связанных с ПКР [10]. Общий уровень смертности от ПКР в Европе рос вплоть до начала 90-х гг. XX в., после чего он стабилизировался или стал снижаться [11]. В странах Скандинавии снижение смертности наблюдается с 80-х гг. прошлого века, а во Франции, Германии, Австрии, Нидерландах и Италии – с начала 90-х. Однако в некоторых странах Европы (Хорватия, Эстония, Греция, Ирландия, Словакия) уровень смертности по-прежнему проявляет тенденцию к росту [10, 11].

3.2. Этиология

Этиологические факторы включают курение, ожирение и артериальную гипертензию [12, 13]. В систематическом обзоре также показано неблагоприятное влияние сахарного диабета [14]. Наличие рака почки в анамнезе у родственников первой степени также повышает риск ПКР. Вероятно, что многие другие факторы могут быть связаны с более высоким или низким риском ПКР, включая диетические факторы или производственные вредности, но в литературе опубликованы противоречивые данные [13, 15]. Умеренное потребление алкоголя имеет защитный эффект, причины которого неизвестны, так же как и любая физическая нагрузка [14, 16]. Наиболее эффективными мерами профилактики являются отказ от курения и профилактика ожирения [13].

ПКР представляет собой наиболее частую солидную опухоль почки и составляет около 90% всех злокачественных образований почки. Он включает различные подтипы со специфическими патоморфологическими и генетическими характеристиками [17]. Частота заболеваемости среди мужчин в 1,5 раза выше, чем среди женского населения. Пик заболеваемости приходится на возрастной промежуток 60–70 лет [18].

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

Резюме по данным литературы	**УД**
Описан ряд подтвержденных факторов риска, включая курение, ожирение и артериальную гипертензию. Они считаются однозначными факторами риска развития ПКР	2a

Рекомендации	**СР**
Наиболее важными мерами первичной профилактики ПКР являются увеличение физической активности, отказ от курения и снижение веса у пациентов с ожирением	Сильная

3.3. Гистологическая диагностика

Рак почки включает широкий спектр гистологических вариантов, описанных в классификации ВОЗ 2016 г. [17]. Три основных типа ПКР включают светлоклеточный (сПКР), папиллярный (пПКР I и II типов) и хромофобный рак (хПКР). Классификация ПКР подтверждена цитогенетическим и генетическим анализом [17] (УД: 2b). В разделе 3.3 обсуждается карцинома собирательных протоков и других редкие варианты опухолей почки.

Гистологический диагноз включает, кроме типа ПКР, оценку степени ядерной атипии по Фурману, саркоматоидных характеристик, некроза, сосудистой инвазии и инвазии чашечно-лоханочной системы и перирентального жира, стадию pT и даже pN. Четырехуровневая система ВОЗ/ISUP (Международное общество уропатологов) заменила систему Фурмана [17].

3.3.1. Светлоклеточный вариант почечно-клеточного рака

Как правило, сПКР имеет хорошо очерченные границы, капсула обычно отсутствует. На срезе опухоль имеет золотисто-желтый цвет, часто с кровоизлияниями и некрозом. При геномном исследовании часто обнаруживаются потеря хромосомы 3p и мутация гена Гиппеля–Линдау (VHL) в хромосоме 3p25, включая дополнительные опухоль-супрессорные гены, например SETD2, BAP1 и PBRM1; все изменения выявляются в области гена VHL в регионе, который часто подвергается делеции при сПКР [19]. Прогноз для пациентов с сПКР хуже, чем для пациентов с пПКР и хПКР [20, 21], даже после стратификации по степени и стадии [22]. Показатели пятилетней выживаемости составляют 91, 74, 67 и 32% для I, II, III и IV стадий по TNM соответственно (пациенты, получавшие лечение в 1987–1998 гг.) [23]. Подробности описаны в разделе 6.3 «Гистологические факторы».

3.3.2. Папиллярный вариант почечно-клеточного рака

Папиллярный ПКР (пПКР) занимает второе место среди морфотипов ПКР. пПКР разделяют на два типа [17], которые имеют клинические и биологические различия. Первый тип связан с активирующими наследственными мутациями MET, а второй тип – с активацией сигнального пути NRF2-ARE и включает не менее трех подтипов [24]. Ожидается введение дополнительной стратификации, например на онкоцитарный пПКР [17].

Типичные гистологические характеристики пПКР I типа (узкие сосочки без соединений; в сосочках только микрокапилляры) обусловливают его клинические проявления. Узкие сосочки без соединений и плотная псевдокапсула обусловливают идеальную круглую форму (закон Паскаля) и хрупкость (структура «фарша»). Рост опухоли вызывает некроз сосочков, что является источником гиперосмотических белков, приводящих к дальнейшему росту опухоли и появлению внутри опухоли жидкости, представленной на КТ серпигинозной, накапливающей контраст границей. Наличие только микрокапилляров объясняет минимальное постконтрастное усиление на КТ. пПКР I типа может имитировать патологически измененную кисту класса IIF или III по Bosniak. К типичным признакам пПКР I типа относят цвет охры, чаще всего экзофитный, экстраренальный рост, низкую степень злокачественности и низкий злокачественный потенциал. Резекция почки эффективна более чем в 75% случаев. Биопсия пПКР связана с высоким риском имплантационных метастазов по биопсийному тракту (12,5%), возможно из-за хрупкости сосочков опухоли [25]. пПКР I типа встречается чаще и имеет более благоприятный прогноз, чем пПКР II типа [17, 26].

3.3.3. Хромофобный вариант почечно-клеточного рака

хПКР представляет собой бледно-бежевое, относительно гомогенное, плотное, хорошо ограниченное образование без капсулы. Хромофобный ПКР не классифицируют по системе Фурмана из-за свойственной ему ядерной атипии. Предложена альтернативная система градирования, которая еще не валидирована [17]. Типичные генетические изменения включают отсутствие хромосом Y, 1, 2, 6, 10, 13, 17 и 21 [17]. Прогноз при этой опухоли относительно хороший, с высокими показателями пятилетней безрецидивной выживаемости и десятилетней канцероспецифической выживаемости [27]. В новой системе градирования ВОЗ/ISUP объединены гибридная онкоцитома (хромофобный рак) и хПКР.

3.4. Редкие опухоли почек

Остальные опухоли почек представлены более редкими видами. К ним относят разнообразные редкие, спорадические и семейные виды рака (некоторые из них недавно описаны) и группу неклассифицированных карцином. Краткое описание этих опухолей представлено в табл. 3.1, а ниже представлен ряд клинически важных и крайне редко встречающихся образований.

3.4.1. Медуллярная карцинома почки

Медуллярная карцинома почки представляет собой очень редкую опухоль, составляющую < 0,5% всех ПКР [28], и преимущественно диагностируется у взрослых пациентов молодого возраста (медиана 28 лет) с серповидно-клеточными гемоглобинопатиями (включая серповидно-клеточный признак). Она имеет преимущественно центральное расположение и плохо очерченные границы. Медуллярная карцинома почки является одним из наиболее агрессивных вариантов ПКР [29, 30], и у большинства пациентов (~67%) при первичной диагностике выявляются метастазы [29, 31]. Даже у больных, у которых устанавливается диагноз локализованного ПКР, вскоре после лечения могут появляться макрометастазы, часто в течение нескольких недель.

3.4.1.1. Лечение медуллярной карциномы почки

Несмотря на лечение, медиана общей выживаемости в большинстве исследований составляет 13 месяцев [29]. Вследствие инфильтративного роста и эпицентров радикальная нефрэктомия выглядит более предпочтительной, чем резекция почки, даже при локализованной опухоли на ранней стадии. Согласно ретроспективным данным, циторедуктивная нефрэктомия в комбинации с системной химиотерапией увеличивает общую выживаемость (16,4 и 7,0 месяца) по сравнению с только химиотерапией [29, 32]. К настоящему времени неизвестна роль метастазэктомии или нефрэктомии при наличии метастазов.

Паллиативная лучевая терапия позволяет достичь регрессии в таргетных зонах, но не влияет на прогрессирование за пределами поля облучения [33, 34]. Медуллярная карцинома почки устойчива к монотерапии таргетными антиангиогенными препаратами, включая ингибиторы тирозинкиназ (ТКИ) и ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) [29, 35, 36]. Краеугольным камнем системного лечения является цитотоксическая терапия, на фоне которой примерно у 29% пациентов наблюдается частичный или полный ответ [35]. В литературе не опубликовано результатов проспективного сравнения различных режимов химиотерапии, но в большинстве исследований использовали различные комбинации препаратов платины, таксанов, гемцитабина и/или антрациклинов [29, 30]. Кроме того, эффективна высокодозная интенсивная комбинация метотрексата, винбластина, доксорубицина и цисплатина (MVAC) [37], хотя в ретроспективном исследовании не показано преимущества перед комбинацией цисплатина, паклитаксела и гемцитабина (CPG) [30]. В ряде публикаций описана эффективность монотерапии ингибиторами иммунных контрольных точек PD-1, хотя к настоящему времени недостаточно данных для определения показателей ответа [33, 34]. Если это возможно, необходимо включать пациентов в клинические исследования новых подходов к лечению, особенно при неэффективности цитотоксической терапии первой линии.

3.4.2. Карцинома, ассоциированная с терминальной стадией заболевания почек; почечно-клеточный рак, связанный с приобретенными кистами

Дегенеративные кистозные изменения (приобретенные кисты почек) и более высокая частота ПКР являются типичными чертами терминальной стадии заболеваний почек (ТСЗП). Частота выявления ПКР у пациентов с ТЗСП составляет 4%. Риск развития ПКР в течение жизни для них по крайней мере в 10 раз выше, чем в популяции в целом. По сравнению со спорадическим ПКР формы, связанные с ТСЗП и приобретенными кистами, отличаются мультицентричностью и двусторонним характером, обнаруживаются у более молодых пациентов (обычно мужского пола) и ведут себя менее агрессивно [38, 39]. Относительно неопасный исход опухолей при ТСЗП связан со способом постановки диагноза, и в настоящее время еще не установлены специфические молекулярные пути [39]. Хотя гистологический спектр опухолей в случае приобретенных кист почки аналогичен тому, который наблюдается при спорадическом ПКР, в большинстве случаев преобладает папиллярная форма. Остальные опухоли в основном представляют собой сПКР [38–40]. Специфический подтип ПКР, возникающий только на ТСЗП, в частности при приобретенных кистах, описывается как ПКР, связанный с приобретенными кистами почки [41]. Он имеет неагрессивное течение вследствие раннего выявления у пациентов с ТСЗП при периодическом наблюдении [17].

3.4.3 Папиллярная аденома

Эти опухоли имеют папиллярное или тубулярное строение с низкой степенью дифференцировки, диаметр 15 мм и менее [42], согласно классификации ВОЗ 2016 г. [17].

3.4.4. Наследственные опухоли почек

От 5 до 8% ПКР носят наследственный характер; к настоящему времени описано 10 наследственных синдромов, связанных со специфическими мутациями, гистологическим типом и сопутствующими заболеваниями. Наследственный ПКР часто можно заподозрить по семейному анамнезу, возрасту

при диагностике и наличию других образований, характерных для соответствующего синдрома. Медиана возраста при диагностике наследственного ПКР составляет 37 лет; 70% опухолей выявляются в самом нижнем дециле (≤ 46 лет) всех ПКР [43]. Врожденные опухоли почек могут встречаться при следующих состояниях и заболеваниях: синдроме Гиппеля–Линдау, наследственном пПКР, синдроме Берта–Хогга–Дюбе (см. «Гибридная онкоцитома-хПКР»), наследственном лейомиоматозе и почечно-клеточном раке (ВЛПКР), туберозном склерозе, врожденной мутации сукцинатдегидрогеназы (СДГ), синдроме неполипозного колоректального рака, синдроме гиперпаратиреоза и опухолей верхней челюсти, синдроме PTEN-гамартомы, конституциональной транслокации 3-й хромосомы и семейном несиндромном сПКР. В этот список можно включить медуллярную карциному почек, поскольку она связана с наследственными гемоглобинопатиями [41, 42, 44, 45].

Пациентам с ПКР, связанным с наследственными синдромами, может потребоваться повторное хирургическое лечение [46, 47]. В таких случаях рекомендуются своевременные органосохраняющие операции, за исключением ПКР с врожденным лейомиоматозом и синдрома сукцинатдегидрогеназы, при которых рекомендуется раннее хирургическое лечение вследствие агрессивного характера. При других синдромах, включая VHL, наблюдение проводится до того момента, пока самая крупная опухоль не достигнет размера 3 см, чтобы уменьшить количество операций [48]. Активное наблюдение при VHL, BDH и HPRCC должно быть индивидуализированным и зависит от динамики роста, размера и локализации опухолей, а не от стандартных фиксированных интервалов. Регулярный скрининг почечных и внепочечных образований проводится согласно международным рекомендациям по этим синдромам. При необходимости следует оказывать скоординированную многопрофильную помощь [49].

Хотя ПКР, связанный с транслокацией/слиянием генов TFE3 и TFEB, не несет наследственный характер, он составляет 15% всех опухолей у пациентов моложе 45 лет и 20–45% опухолей у детей и взрослых молодого возраста [50].

3.4.5. Ангиомиолипома

Ангиомиолипома (АМЛ) – доброкачественная мезенхимальная опухоль, которая может возникать спорадически или при туберозном склерозе (ТС) [51]. Общая распространенность составляет 0,4% (0,6% у женщин и 0,3% у мужчин). Только у 5% больных выявляются множественные АМЛ [52]. АМЛ относится к семейству так называемых периваскулярных эпителиоидно-клеточных опухолей, характеризуемых пролиферацией периваскулярных эпителиоидных клеток. Некоторые опухоли имеют агрессивный рост и даже дают отдаленные метастазы. Классические АМЛ полностью доброкачественные [17, 42, 53]. Диагностика часто возможна на УЗИ, КТ или магнитно-резонансной томографии (МРТ) благодаря наличию жировой ткани, однако при АМЛ с низким содержанием жировой ткани методы визуализации не позволяют провести достоверную диагностику. Биопсия редко бывает информативной. При невозможности исключения злокачественного характера опухоли почки при первичном обследовании необходимо проводить лечение в соответствии с рекомендациями для ПКР. При ТС АМЛ может определяться в лимфатических узлах (ЛУ), но это не метастатический рак, а заболевание с мультицентричным поражением. В редких случаях АМЛ в силу ангиотропного роста может прорастать почечную вену и даже нижнюю полую вену. Эпителиоидная АМЛ, очень редкий вариант АМЛ, состоит не менее чем из 80% эпителиоидных клеток [42, 53]. Она является потенциально злокачественным вариантом, хотя пропорция агрессивных опухолей сильно варьирует [54]. В 2016 г. предложены критерии ВОЗ для прогнозирования биологического поведения эпителиоидных АМЛ [42, 53]. АМЛ имеет медленный и постоянный рост и обычно связана с минимальными осложнениями [5].

При большом размере АМЛ может вызывать болевой синдром. Основным осложнением АМЛ является забрюшинное кровотечение или кровотечение в чашечно-лоханочную систему почек, которое связано со спонтанным разрывом опухоли и может представлять угрозу для жизни. Факторы риска кровотечения изучены слабо, но считается, что он коррелирует с размером опухоли и может быть связан с ангиогенным компонентом, который включает неравномерно растущие и аневризматические кровеносные сосуды [5]. Основными факторами риска развития кровотечений являются размер опухоли, степень выраженности ангиогенного компонента и наличие ТС [55, 56].

3.4.5.1. Лечение

В большинстве случаев активное наблюдение является наиболее целесообразным подходом (48%). В группе пациентов, находящихся на активном наблюдении, рост наблюдается только в 11%, спонтанное кровотечение – в 2%, а лечение проводится в 5% случаев [5, 57] (УД: 3). Связь между размером АМЛ и риском кровотечения не определена, и классический порог в 4 см сам по себе не должен быть показанием к активному лечению [5]. Органосохраняющие вмешательства являются методом выбора, если технически выполнимы. Основные недостатки малоинвазивной селективной эмболи-

зации включают риск рецидива и необходимость повторного лечения (31% по сравнению с 0,85% при хирургическом лечении). В литературе не представлено убедительных данных по термальной абляции, и данный вариант применяется реже [5].

Лечение АМЛ (ангиоэмболизация, хирургическое или абляция) показано при стойком болевом синдроме, разрыве (остром или повторном кровотечении) или при очень большом размере. Особые обстоятельства пациента могут влиять на выбор активного лечения, например высокий риск травм брюшной полости, женщины детородного возраста или пациенты, у которых затруднен доступ к экстренной медицинской помощи. По данным рандомизированных исследований, у пациентов с ТС для снижения объема АМЛ, часто выявляемых в обеих почках, эффективен ингибитор mTOR эверолимус [58, 59].

3.4.6. Онкоцитома почки

Онкоцитома представляет собой доброкачественную опухоль, которая составляет 3–7% от всех солидных образований почки, с увеличением частоты до 18% при размере опухоли до 4 см [17, 57]. Диагностическая точность методов визуализации (КТ, МРТ) в диагностике онкоцитомы ограничена, и патоморфологическое исследование остается единственным достоверным методом [17, 57]. Стандартное лечение онкоцитомы не отличается от других опухолей почки – резекция почки или радикальная нефрэктомия с последующей гистологической верификацией. Вследствие невозможности современных методов визуализации дифференцировать доброкачественные и злокачественные опухоли почки возобновляется интерес к биопсии образований перед хирургическим лечением. В этой связи необходимо учитывать точность биопсии и лечение распространенных/прогрессирующих онкоцитом, поскольку диагноз онкоцитомы почки, установленный при биопсии, подтверждается на патоморфологическом исследовании только в 64,6% случаев. У остальных пациентов диагностируется преимущественно хромофобный ПКР (18,7%, включая 6,3% случаев гибридной онкоцитомы/хромофобной опухоли, которая в настоящее время относится к хПКР) [17], другие ПКР (12,5%) и другие доброкачественные образования (4,2%) [60]. В большинстве случаев онкоцитома медленно растет, с увеличением размера менее чем на 14 мм в год [61–63]. По предварительным данным, у тщательно отобранных пациентов активное наблюдение выглядит безопасным.

Таблица 3.1. Краткое описание редких опухолей почек и рекомендации по лечению (сила рекомендаций: слабая) [17]

Тип опухоли	Клинически значимые особенности	Злокачественный потенциал опухоли	Лечение локализованной/метастатической формы
Саркоматоидные варианты ПКР	Признаки трансформации высокой степени злокачественности без наличия отличительных гистологических признаков	Высокий	Хирургическое лечение Ниволумаб и ипилимумаб Альтернатива – сунитиниб, гемцитабин + доксорубицин [64]
Мультилокулярная кистозная опухоль низкого злокачественного потенциала	Предыдущее название – мультилокулярный кистозный ПКР	Доброкачественный характер	Хирургическое лечение, органосохраняющие операции
Карцинома собирательных трубочек Беллини	Редкий вариант, часто выявляется в распространенной стадии (N+ в 44% случаев и M1 в 33%). Отношение вероятности канцероспецифической выживаемости по сравнению с сПКР 4,49 [21]	Высокий, очень агрессивный рак. Медиана выживаемости – 30 месяцев [65]	Хирургическое лечение. Низкая эффективность таргетной терапии [66]
Медуллярная карцинома почки	Очень редкая опухоль. Встречается преимущественно у молодых мужчин афроамериканской расы, носителей гена серповидно-клеточной анемии	Высокий, очень агрессивный рак. Медиана выживаемости – 5 месяцев [65]	Хирургическое лечение. Различные режимы химиотерапии, чувствительна к лучевой терапии

Транслокационный ПКР Xp11.2	Редко встречается, в основном в возрасте до 40 лет, чаще у женщин. Вместе с транслокационным ПКР 6p21 составляют транслокацию MiT [67]	Высокий	Хирургическое лечение. Анти-VEGF-терапия
Транслокационный ПКР t(6:11)		Низкий/средний	Хирургическое лечение, органосохраняющие операции. Анти-VEGF-терапия
Муцинозная тубулярная и веретеноклеточная карцинома	Опухоль связана с петлей Генле	Средний	Хирургия, органосохраняющие операции
Связанный с приобретенными кистами ПКР		Низкий	Хирургическое лечение
Светлоклеточный папиллярный рак	Также описывается как ангиомиоматозная опухоль почки	Низкий	Хирургическое лечение, органосохраняющие операции
Наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак	Редкая опухоль, новая категория в классификации ВОЗ 2016 г., связана с наследственной мутацией в гене фураматгидратазы [17]	Высокий	Хирургическое лечение Отсутствуют данные по лечению метастатического рака
Тубулокистозный ПКР	Преимущественно у мужчин, при диагностике может определяться как киста III или IV класса по Bosniak	Низкий (в 90% случаев медленный рост)	Хирургическое лечение, органосохраняющие операции
ПКР, ассоциированный с недостаточностью сукцинатдегидрогеназы	Редко встречается	Низкий	Хирургическое лечение
Метанефральные опухоли	Разделяются на метанефральную аденому, аденофиброму и метанефральные стромальные опухоли	Доброкачественный характер	Хирургическое лечение, органосохраняющие операции
Кистозная нефрома/ смешанная эпителиально-стромальная опухоль	Также используется термин эпителиальная и стромальная опухоль почки (REST). При диагностике – киста III или IV класса по Bosniak	Низкий/ доброкачественный характер	Хирургическое лечение, органосохраняющие операции
Онкоцитома	3–7% всех опухолей почки. Характеристики при визуализации не позволяют дифференцировать онкоцитому и ПКР. Стандартом остается гистологический диагноз [68, 69]	Доброкачественный характер	Наблюдение (при наличии гистологического подтверждения) [62, 63, 70]. Органосохраняющие операции
Кисты почек	Простые кисты встречаются часто, но при появлении перегородок, кальцификатов и солидного компонента требуют наблюдения и/или лечения	Злокачественный или доброкачественный характер	Рекомендации по лечению или наблюдению основаны на классификации Bosniak. См. табл. 5.1

3.4.7. Кистозные образования почки

Кистозные образования почки описывают по классификации Bosniak (см. раздел 5.2.5). Кисты класса I–II имеют доброкачественный характер и не требуют наблюдения [71]. Напротив, кисты IV класса в большинстве случаев являются злокачественными опухолями с псевдокистозными изменениями. Проблемой для врачей остаются кисты класса IIF и III. Дифференциация доброкачественных и злокачественных образований основана на методах визуализации, преимущественно КТ, с возрастающей ролью МРТ и УЗИ с контрастным усилением. КТ имеет низкую чувствительность (36%) и специфичность (76%; к [коэффициент каппа] = 0,11) по сравнению с 71 и 91% для МРТ (к = 0,64) и 100 и 97% для УЗИ с контрастным усилением соответственно (к = 0,95) [72]. В хирургических и рентгенологических исследованиях частота злокачественных опухолей составляет 0,51 (0,44–0,58) при кистах III класса и 0,89 (0,83–0,92) при кистах IV класса. По данным систематического обзора, при наблюдении малигнизируются менее 1% стабильных кист класса IIF. Около 12% кист класса IIF в последующем переходят в класс III/IV, и в 85% случаев выявляется злокачественная опухоль, что сопоставимо с показателями для кист IV класса [71]. Обновленная классификация Bosniak имеет более высокую прогностическую точность и включает диагностические критерии для МРТ [73].

Наиболее частым гистологическим типом для кист III класса является сПКР с псевдокистозными изменениями и низким злокачественным потенциалом [74, 75]; кроме того, встречаются мультикистозные опухоли почки низкого злокачественного потенциала ([MCRNLMP] (мультикистозный ПКР по предыдущей классификации (см. раздел 3.2 и табл. 3.1)), пПКР первого типа (очень низкий злокачественный потенциал), доброкачественные мультилокулярные кисты, доброкачественная группа эпителиальных и стромальных опухолей почки (REST) и другие редкие образования. Хирургическое лечение кист III класса в 49% случаев является избыточным, поскольку эти образования обладают низким злокачественным потенциалом. Учитывая в целом прекрасные результаты лечения, наблюдение служит альтернативой хирургическому вмешательству [71, 73, 76, 77].

3.4. Резюме по данным литературы по лечению редких опухолей почки

Резюме по данным литературы	**УД**
Описано множество вариантов опухолей почек, из которых около 15% имеют доброкачественный характер	1b
По данным гистологических исследований, кисты III типа по классификации Bosniak обладают низким злокачественным потенциалом	2

Рекомендации	**СР**
При кистах III типа по классификации Bosniak следует проводить лечение, как при ПКР, или предлагать тщательное наблюдение	Слабая
Кисты IV типа по классификации Bosniak следует расценивать как ПКР и проводить соответствующее лечение	Сильная
Селективная артериальная эмболизация или органосохраняющее лечение при АМЛ показаны в следующих случаях: • опухоли крупного размера (рекомендуемый порог для вмешательства отсутствует); • женщины детородного возраста; • пациенты, у которых ограничен последующий контроль или доступ к экстренной помощи. • Стойкий болевой синдром или повторные эпизоды кровотечения	Слабая
При неоперабельной АМЛ, не подходящей для эмболизации, и необходимости лечения показана системная терапия	Слабая
При сомнениях в характере образования почки перед лечением необходимо выполнить биопсию	Слабая
При подтвержденной на биопсии онкоцитоме показано динамическое наблюдение в качестве приемлемой альтернативы хирургическому лечению или абляции	Слабая
При благоприятном ответе на системную терапию пациентам с локализованной медуллярной карциномой почки можно предлагать радикальную нефрэктомию	Слабая
Системная терапия при медуллярной карциноме почки основана на цисплатинсодержащих схемах химиотерапии, например в комбинации с гемцитабином	Слабая

4. Стадирование и классификация

4.1. Стадирование

Для клинической и научной работы рекомендуется классификация TNM [78], но она требует постоянного улучшения [17, 79]. В 2012 г. опубликовано дополнение, и его прогностическая ценность подтверждена в одно- и многоцентровых исследованиях [80, 81]. В систему TNM включены размер опухоли, прорастание в вену, инвазия капсулы, поражение надпочечника и ЛУ, а также наличие отдаленных метастазов (табл. 4.1). Тем не менее остается некоторая неопределенность:

- подразделение опухолей T1 с использованием порогового размера 4 см может быть неоптимальным для органосохраняющего лечения локализованного рака;
- значение стратификации опухолей T2 по размерам поставлено под сомнение [82];
- при прорастании опухоли в почечный синус прогноз хуже, чем при инвазии в паранефральную жировую клетчатку, однако такие опухоли включены в одну группу pT3a [83–85] (УД: 3);
- некоторые подгруппы классификации могут перекрываться (pT2b, pT3a, pT3c и pT4) [81];
- для определения категории M у больных ПКР необходимо выполнять точное дооперационное инструментальное обследование (КТ органов грудной клетки и органов брюшной полости) [86, 87] (УД: 4).

Таблица 4.1. Классификация TNM рака почки 2017 г. [78]

T – первичная опухоль

Tx – нельзя оценить первичную опухоль

T0 – первичная опухоль не определяется

T1 – опухоль < 7 см в наибольшем измерении

T1a – опухоль ≤ 4 см в наибольшем измерении, ограниченная почкой

T1b – опухоль > 4, но ≤ 7 см в наибольшем измерении

T2 – опухоль > 7 см в наибольшем измерении, ограниченная почкой

T2a – опухоль > 7, но ≤ 10 см в наибольшем измерении

T2b – опухоль > 10 см, ограниченная почкой

T3 – опухоль распространяется в крупные вены или паранефральную клетчатку, но не прорастает надпочечник и не выходит за пределы фасции Герота

T3a – опухоль макроскопически распространяется на почечную вену или ее сегментарные (содержащие гладкомышечную ткань) ветви или прорастает паранефральную клетчатку или клетчатку почечного синуса, но не выходит за пределы фасции Герота

T3b – опухоль макроскопически распространяется на НПВ до уровня ниже диафрагмы

T3c – опухоль макроскопически распространяется на НПВ выше уровня диафрагмы или прорастает стенку НПВ

T4 – инвазия опухоли за пределы фасции Герота (в том числе смежное распространение на ипсилатеральный надпочечник)

N – регионарные лимфатические узлы

Nx – нельзя оценить регионарные лимфатические узлы

N0 – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах

N1 – метастаз(ы) в регионарном(ых) лимфатическом(их) узле(ах)

M – отдаленные метастазы

M0 – нет отдаленных метастазов

M1 – имеются отдаленные метастазы

Группировка по стадиям

I стадия	T1	N0	M0
II стадия	T2	N0	M0
III стадия	T3	N0	M0
IV стадия	T1, T2, T3	N1	M0
	T4	Любая N	M0
	Любая T	Любая N	M1

Задать вопрос справочной службе по классификации TNM можно по адресу: http://www.uicc.org/tnm.

4.2. Анатомическая классификация

К настоящему времени для стандартизации описания опухолей почки предложены объективные анатомические системы классификации, такие как система классификации PADUA (Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical – Дооперационные аспекты и измерения, используемые для анатомической оценки), нефрометрическая шкала R.E.N.A.L, C-индекс, шкалы Arterial Based Complexity (ABC) и Zonal NePhRO [88–90]. Эти системы включают оценку размера опухоли, экзофитных/эндофитных свойств, близость к чашечно-лоханочной системе и почечному синусу, расположение по передней/задней поверхности, в нижнем/верхнем полюсе.

Использование анатомической классификации для опухолей почки позволяет объективно предсказывать потенциальные осложнения органосохраняющего лечения и методик аблации опухоли. Эти инструменты дают информацию для планирования лечения, консультирования пациента и сравнения результатов резекции почки и аблации опухоли. Однако при выборе оптимального лечения для каждого отдельного пациента анатомические шкалы нужно всегда рассматривать в сочетании с характеристиками пациентов и с точки зрения опыта хирурга.

5. Диагностика

5.1. Симптомы

Многие образования почки остаются бессимптомными, вплоть до поздних стадий заболевания. В настоящее время более 50% всех случаев ПКР выявляются случайно при неинвазивной инструментальной диагностике, выполняемой по поводу различных неспецифических симптомов или других заболеваний органов брюшной полости [81, 91] (УД: 3). Классическая триада (боль в боку, макрогематурия и пальпируемое образование в брюшной полости) в настоящее время встречается редко (6–10%) и связана с агрессивной гистологией и поздней стадией заболевания [36, 92] (УД: 3). Примерно у 30% пациентов с клиническими симптомами выявляются паранеопластические синдромы [93] (УД: 4). У части больных определяются симптомы, вызванные метастазами, включая боль в костях или постоянный кашель [94] (УД: 2b).

5.1.1. Физикальное обследование

Роль физикального обследования в диагностике ПКР ограничена. Наличие следующих симптомов является показанием к проведению инструментальной диагностики:

- пальпируемое образование в брюшной полости;
- пальпируемые шейные ЛУ;
- неисчезающее варикоцеле, двусторонний отек нижних конечностей, что может говорить о вовлечении венозной системы.

5.1.2. Лабораторная диагностика

К самым часто определяемым лабораторным показателям относят уровень креатинина, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), общий анализ крови, скорость оседания эритроцитов, уровень печеночных ферментов, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), кальция в сыворотке (скорректированный) [95], коагулограмму и общий анализ мочи (УД: 4). В случае центрально расположенного образования, которое прилежит или прорастает чашечно-лоханочную систему почки, проводится цитологическое исследование мочи и, возможно. эндоскопическое исследование, чтобы исключить переходно-клеточный рак (УД: 4).

Реносцинтиграфия показана в следующих ситуациях для оценки раздельной функции почек [96, 97] (УД: 2b):

- при снижении функции почек, на что указывает повышение уровня креатинина или значительное снижение СКФ;
- в случае, когда функция почки имеет клинически важное значение риска, – опухоль единственной почки, множественные или двусторонние опухоли.

Реносцинтиграфия представляет собой дополнительный метод диагностики у пациентов с риском ухудшения функции почек в связи с сопутствующими заболеваниями.

5.2. Инструментальные методы исследования

Большинство опухолей почки выявляются при проведении УЗИ или КТ по другим медицинским показаниям [100] (УД: 3). По результатам инструментальной диагностики образования почки классифицируют как солидные и кистозные.

5.2.1. Наличие контрастного усиления

Для солидных образований почки важнейшим дифференциальным критерием злокачественности является наличие контрастного усиления [98] (УД: 3). Как правило, для выявления и описания образований почки используют УЗИ, КТ или МРТ. В большинстве случаев опухоли можно точно диагностировать при помощи одних только методов визуализации. В ряде случаев полезно использовать УЗИ с контрастированием [99–101] (УД: 3).

5.2.2. Визуализация с помощью компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии

КТ или МРТ используют для определения характера образований почки. Снимки необходимо делать как до, так и после введения контрастного вещества, чтобы обнаружить накопление контраста. При КТ контрастное усиление новообразования определяется путем сравнения показателей по шкале Хаунсфилда (в единицах шкалы HU) до и после введения контраста. Изменение контрастности на 15 единиц или более свидетельствует о наличии контрастного усиления [102] (УД: 3). КТ или МРТ в большинстве случаев позволяют поставить точный диагноз ПКР, но не дают возможности дифференцировать онкоцитому и АМЛ, не содержащую жира, от злокачественной опухоли [68, 103–105] (УД: 3). КТ органов брюшной полости позволяет получить информацию [106]:

- о строении и функции контралатеральной почки [107] (УД: 3);
- распространении первичной опухоли;
- вовлечении венозной системы;
- увеличении местно-регионарных ЛУ;
- состоянии надпочечников и других солидных органов (УД: 3).

Двухфазная КТ органов брюшной полости с введением контрастного вещества в отдельных случаях позволяет получить информацию о кровоснабжении почек [108, 109]. При неопределенных результатах КТ УЗИ с контрастным усилением является хорошей альтернативой для описания характеристик опухолей почки [6] (УД: 1b).

МРТ позволяет получить дополнительную информацию относительно поражения венозной системы, если на КТ не получено убедительных данных о распространении опухолевого тромба в нижнюю полую вену [110–113] (УД: 3).

МРТ показана пациентам с аллергией на контрастное вещество и беременным без нарушения функции почек [111, 114] (УД: 3). В настоящее время проводится изучение современных режимов МРТ, включая диффузионно-взвешенный и перфузионно-взвешенный, для оценки опухолей почки [115].

МРТ является одним из методов диагностики сложных кист почки (класс IIF–III по Bosniak). Точность КТ в таких случаях ограничена – чувствительность составляет 36%, а специфичность – 76% (к = 0,11) по сравнению с 71 и 91% для МРТ соответственно (к = 0,64). По данным этого же исследования, УЗИ с контрастным усилением имеет высокую чувствительность (100%) и специфичность (97%), с отрицательной прогностической ценностью 100% (к = 0,95) [72].

Кроме того, МРТ можно предлагать пациентам молодого возраста с наследственным ПКР, которые беспокоятся по поводу лучевой нагрузки во время КТ, несмотря на то что опубликовано недостаточно данных по корреляции между лучевой нагрузкой и развитием вторичных раков [116].

5.2.3. Другие виды исследований

Артериография и каваграфия имеют ограниченное значение при обследовании отдельных пациентов с ПКР (УД: 3). При наличии признаков снижения функции почек рекомендуется выполнить изотопную ренографию для полной оценки почечной функции с целью оптимизации планируемого лечения [96, 97] (УД: 2a). Выполнение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) не рекомендуется [6, 117] (УД: 1b).

5.2.4. Рентгенологическое обследование для выявления метастатического почечно-клеточного рака

КТ органов грудной клетки является точным методом выявления метастазов в легких [86, 87, 118–120] (УД: 3). На сегодняшний день считается, что большинство метастазов в кости имеют клинические проявления на момент постановки диагноза, поэтому рутинное выполнение остеосцинтиграфии, как правило, не показано [118, 121, 122] (УД: 3). Тем не менее при наличии специфических лабораторных или клинических признаков и симптомов рекомендуется выполнить остеосцинтиграфию, КТ головы или МРТ головного мозга [121, 123, 124] (УД: 3).

5.2.5. Классификация кист почки по Bosniak

По классификации Bosniak кисты почки разделяются на пять категорий на основании их характеристик на КТ с целью прогнозирования риска малигнизации [125, 126] (УД: 3). В системе Bosniak также приводится рекомендуемое лечение для каждой из категорий (табл. 5.1). Обновленная классификация Bosniak имеет более высокую прогностическую точность и включает диагностические критерии для МРТ [73].

Таблица 5.1. Классификация кист почки по Bosniak [134]

Категория по Bosniak	Характерные черты	Тактика ведения
I	Простая доброкачественная тонкостенная киста без перегородок, кальцификатов или солидных включений. Ее плотность равна плотности воды, она не накапливает контраст	Доброкачественный характер
II	Доброкачественная киста, может содержать несколько тонкостенных перегородок. В стенках или перегородках возможно наличие мелких кальцификатов. Образования с однородным высоким значением коэффициента поглощения размером менее 3 см с четкими границами, не накапливающие контраст	Доброкачественный характер
IIF	Эти кисты могут содержать большее количество тонкостенных перегородок. Иногда отмечается незначительное накопление контраста в перегородках или стенках. Возможно незначительное утолщение перегородок или стенки. Киста может содержать кальцификаты, которые могут иметь узловой характер и плотную структуру, но не накапливают контраст. Отсутствует мягкотканный компонент, накапливающий контраст. В эту категорию также включены полностью интрапаренхиматозные образования почки, не накапливающие контраст, с высоким значением коэффициента поглощения, размером 3 см и более. Эти образования, как правило, имеют четкие границы	Динамическое наблюдение до 5 лет. Часть образований имеет злокачественный характер
III	Эти новообразования представляют собой неопределенные кистозные образования с неровными утолщенными стенками или перегородками, которые накапливают контраст	Хирургическое вмешательство или активное наблюдение (см. главу 7). Более 50% образований имеют злокачественный характер
IV	Эти новообразования имеют явный злокачественный характер с мягкотканным компонентом, накапливающим контраст	Хирургическое вмешательство. Преимущественно злокачественные опухоли

5.3. Биопсия опухоли почки

Чрескожная биопсия опухолей почек позволяет установить гистологический диагноз в случае неубедительных рентгенологических характеристик, и ее следует проводить для отбора пациентов с небольшими образованиями для динамического наблюдения; для получения гистологического диагноза перед проведением абляции; для выбора оптимальной формы медикаментозного и хирургического лечения при метастатическом процессе [127–132] (УД: 3).

Биопсия почки не показана пациентам с сопутствующими заболеваниями и ослабленным больным, которым можно проводить только консервативное лечение (выжидательную тактику), вне зависимости от результатов биопсии. Благодаря высокой диагностической точности визуализации органов брюшной полости биопсия почки не показана пациентам с образованиями, накапливающими контраст, которым планируется хирургическое лечение (УД: 4). В многоцентровом исследовании, включавшем 542 удаленных небольших образования почки, показано, что вероятность доброкачественной опухоли статистически значимо ниже в центрах, в которых выполняют биопсию (5 и 16%). Это свидетельствует о том, что выполнение биопсии снижает вероятность хирургического лечения доброкачественных образований и связанный с ним риск ближайших и отдаленных осложнений [133].

Чрескожный забор ткани можно проводить под местной анестезией путем толстоигольной биопсии и/или методом тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ). Биопсию можно выполнять под контролем либо УЗИ, либо КТ с сопоставимыми диагностическими результатами [130, 134] (УД: 2b). Для толстоигольной биопсии идеально подходят иглы 18G, поскольку они связаны с низким уровнем осложнений и позволяют в большинстве случаев получить достаточное количество ткани для диагностики [127, 131, 135] (УД: 2b). Во всех случаях следует использовать коаксиальную технику биопсии, при которой забор ткани выполняется через коаксиальную направляющую или канюлю

с возможностью взятия нескольких биоптатов без риска диссеминации опухоли [127, 131] (УД: 3). Толстоигольная биопсия выглядит предпочтительнее для оценки характеристик солидных образований, а комбинация с ТАБ позволяет повысить точность [136–138] (УД: 2a). Недавно рабочая группа провела систематический обзор и метаанализ диагностической ценности и осложнений биопсии опухоли почки. В анализ включено 57 статей, в которых описаны данные 5228 пациентов. Толстоигольная биопсия превосходила ТАБ в точности диагностики злокачественной опухоли [138]. В других исследованиях показано, что прогностическими факторами информативности толстоигольной биопсии являются солидный характер образования, размер опухоли и экзофитный рост [127, 130, 134] (УД: 2b).

В опытных центрах толстоигольная биопсия имеет высокую диагностическую ценность, специфичность и чувствительность в диагностике рака. В вышеприведенном метаанализе показано, что чувствительность и специфичность толстоигольной биопсии в диагностике рака составляют 99,1 и 99,7% соответственно [138] (УД: 2b). Однако в 0–22,6% она является неинформативной (8% в метаанализе) [128–132, 134, 135, 139] (УД: 2a). Если биопсия неинформативна, а рентгенологические данные подозрительны на злокачественную опухоль, необходимо повторить биопсию или перейти к хирургическому лечению (УД: 4). Повторная биопсия позволяет поставить правильный диагноз в большем проценте случаев (83–100%) [127, 140–142].

Биопсия имеет хорошую точность в определении гистологического типа опухоли. По данным объединенного анализа, медиана соответствия между типом опухоли по результатам биопсии и послеоперационного исследования после резекции почки и радикальной нефрэктомии составляет 90,3% [138].

Оценка степени дифференцировки опухолей по данным толстоигольной биопсии сложна. В объединенном анализе показано, что общая точность в определении стадии по Фурману была низкой (62,5%), но ее можно улучшить (87%) при использовании упрощенной двухуровневой системы (высокая и низкая степень дифференцировки) [138] (УД: 2a).

Идеальное количество и локализация точек для толстоигольной биопсии не определены. Однако следует брать по меньшей мере два хороших образца, при этом для повышения информативности следует избегать некротизированных областей [127, 130, 143, 144] (УД: 2b). Чтобы избежать областей центрального некроза, при крупных опухолях желательно выполнять биопсию из периферической зоны [145] (УД: 2b). При образованиях почки стадии cT2 и выше полифокальная толстоигольная биопсия не менее чем из 4 отдельных солидных областей, накапливающих контраст, имеет более высокую чувствительность и специфичность в выявлении саркоматоидных характеристик без увеличения частоты осложнений [146].

В случае кистозных почечных образований толстоигольная биопсия имеет низкую диагностическую ценность, и ее не следует рекомендовать как единственный метод обследования, если только в кистах не присутствуют солидные включения (кисты IV типа по Bosniak) [127, 130, 138] (УД: 2b). Комбинация ТБА и толстоигольной биопсии дает взаимодополняющие результаты, особенно при сложных кистозных образованиях [131, 139, 140, 147, 148] (УД: 3).

В целом чрескожная биопсия имеет низкий показатель осложнений [138]. В литературе опубликованы единичные случаи рассеивания опухолевых клеток по биопсийному тракту. Коаксиальная техника считается безопасной для профилактики имплантационных метастазов. Недавно опубликованы данные о 7 пациентах, которым проводилась чрескожная биопсия, с подтвержденным при гистологическом исследовании рассеиванием опухолевых клеток после резекции ПКР [149]. В 6 из 7 случаев был диагностирован пПКР. Клиническое значение данной публикации не определено, но только у одного пациента развился местный рецидив в зоне ранее выполненной биопсии [149].

По данным объединенного анализа, частота самопроизвольно разрешающихся подкапсульных/периферических гематом составляет 4,3%, но клинически значимое кровотечение развивается редко (0,0–1,4%; 0,7% в объединенном анализе) и в целом прекращается самостоятельно [138].

Чрескожная биопсия образований ворот почки технически выполнима и имеет сопоставимую точность с биопсией образований коркового вещества, но со статистически значимо более высоким риском кровотечения [150].

5.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике почечно-клеточного рака

Резюме по данным литературы	СР
Многофазная КТ с контрастным усилением имеет высокую чувствительность и специфичность в выявлении и определении характеристик ПКР, инвазии, опухолевого тромба и метастатического ПКР	2
МРТ немного превосходит по чувствительности и специфичности КТ в выявлении небольших кистозных опухолей почки и опухолевого тромба	2
УЗИ с контрастным усилением имеет высокую чувствительность и специфичность в описании образований почки	2
УЗИ, УЗИ в режиме энергетического допплера и ПЭТ/КТ имеют низкую чувствительность и специфичность в выявлении и определении характеристик ПКР	2

Рекомендации	СР
Для стадирования и выявления ПКР рекомендуется выполнять многофазную КТ органов брюшной полости и грудной клетки	Сильная
МРТ более информативна для оценки опухолевого тромба, не несет ионизирующего излучения и не требует введения контрастного вещества	Слабая
Для описания небольших образований почки, опухолевых тромбов и дифференцировки непонятных образований почки рекомендуется использовать неионизирующие методы, преимущественно УЗИ с контрастным усилением	Сильная
Остеосцинтиграфия и ПЭТ не рекомендуются для стадирования ПКР.	Слабая
При отсутствии гистологической верификации диагноза перед проведением абляции и системной терапии рекомендуется выполнение биопсии опухоли почки	Сильная
Пациентам, которым планируется активное наблюдение, необходимо выполнять чрескожную биопсию опухоли	Слабая
При чрескожной биопсии опухоли почки рекомендуется использовать коаксиальную технику	Сильная
Биопсия кистозных образований почки не рекомендуется	Сильная
Для оценки гистологических характеристик солидных образований почки необходимо использовать толстоигольную, а не тонкоигольную аспирационную биопсию	Сильная

6. Прогностические факторы

6.1. Классификация

Прогностические факторы разделяются на анатомические, гистологические, клинические и молекулярные.

6.2. Анатомические факторы

В систему TNM включены размер опухоли, прорастание в вену, инвазия капсулы, поражение надпочечника и ЛУ, а также наличие отдаленных метастазов [151] (табл. 4.1).

6.3. Гистологические факторы

К гистологическим факторам относятся степень ядерной атипии по Фурману, подтип ПКР, признаки саркоматоидного типа, микрососудистая инвазия, некроз опухоли и инвазия в чашечно-лоханочную систему [152, 153]. Степень ядерной атипии по Фурману является общепринятой системой гистологической градации ПКР [154]. Несмотря на различия между одним и разными исследователями, она является независимым прогностическим фактором [155]. Упрощенная двух- или трехуровневая классификация по Фурману может иметь такую же точность, как и классическая четырехуровневая система [156, 157] (УД: 3). Новая система градирования ВОЗ/ISUP [162], которая заменит систему Фурмана, требует валидации для использования в прогностических шкалах и номограммах [158].

По данным однофакторного анализа, прогноз у пациентов с ПКР зависит от гистологического типа: хПКР > пПКР > сПКР [159, 160]. Однако при стратификации по стадии опухоли теряется прогностическая значимость гистологического типа [20, 160] (УД: 3). В когортном исследовании, включавшем 1943 пациентов с сПКР и пПКР, показано статистически значимое различие в выживаемости, а при пПКР первого типа риск смерти статистически значимо ниже, чем при сПКР и пПКР второго типа [161]. В таблице 6.1 представлены различия в стадии опухоли, степени злокачественности и канцероспецифической выживаемости различных типов ПКР.

Таблица 6.1. Основные характеристики трех основных типов ПКР [20, 21, 162]

Тип	Встречаемость среди ПКР, %	Распространенный процесс на момент постановки диагноза (T3-4, N+, M+), %	Степень дифференцировки по Фурману* (3-я или 4-я) [163], %	Канцероспецифическая выживаемость (отношение шансов)
сПКР	80–90	28	28,5	Референтный
пПКР	6–15	17,6	28,8	0,64–0,85
хПКР	2–5	16,9	32,7*	0,24–0,56

** Система Фурмана валидирована для сПКР, но не достоверна при хПКР.*

Как правило, при всех типах ПКР прогноз ухудшается с увеличением стадии и гистологической степени (см. табл. 6.2 и 6.3). Общая пятилетняя выживаемость для всех типов ПКР составляет 49%, и с 2006 г. этот показатель улучшился, вероятно, благодаря увеличению количества выявляемых случайно опухолей, а также появлению ТКИ [164, 165]. Саркоматоидные изменения могут присутствовать во всех типах ПКР, и они эквивалентны опухолям высокой степени злокачественности и очень высокой агрессивности.

Таблица 6.2. Канцероспецифическая выживаемость при ПКР в зависимости от стадии и гистологической дифференцировки [26]

Стадия	**Отношение шансов (ДИ 95%)**
T1N0M0	Референтный
T2N0M0	2,71 (2,17–3,39)
T3N0M0	5,20 (4,36–6,21)
T4N0M0	16,88 (12,40–22,98)
N+M0	16,33 (12,89–20,73)
M+	33,23 (28,18–39,18)
Степень 1	Референтный
Степень 2	1,16 (0,94–1,42)
Степень 3	1,97 (1,60–2,43)
Степень 4	2,82 (2,08–3,31)

В таблице 6.3 представлены показатели отдаленной выживаемости пациентов с ПКР, которым проводилась радикальная нефрэктомия или резекция почки в период с 1970 по 2003 г.; результаты когортного исследования по одностороннему спорадическому сПКР, пПКР и хПКР [162].

Таблица 6.3. Канцероспецифическая выживаемость пациентов после хирургического лечения в зависимости от гистологического типа ПКР (ожидаемый уровень выживаемости в процентах (ДИ 95%))

Показатели выживаемости	5 лет (%)	10 лет (%)	15 лет (%)	20 лет (%)
сПКР	71 (69–73)	62 (60–64)	56 (53–58)	52 (49–55)
пПКР	91 (88–94)	86 (82–89)	85 (81–89)	83 (78–88)
хПКР	88 (83–94)	86 (80–92)	84 (77–91)	81 (72–90)

Среди пПКР выделены две прогностически различные группы [166]: тип 1 – прогноз благоприятный; тип 2 – опухоли высокой степени злокачественности с высокой предрасположенностью к метастазированию (УД: 3). Подробности описаны в разделе 3.2 «Гистологическая диагностика». ПКР с транслокацией в хромосоме Xp11.2 связан с плохим прогнозом [167]. Хотя он редко встречается, о нем следует помнить при лечении молодых пациентов. Классификация ПКР подтверждена с помощью генетических и цитогенетических исследований [163, 168, 169] (УД: 2b).

6.4. Клинические факторы

Клинические прогностические факторы включают общее состояние пациента, местные симптомы, степень кахексии, выраженность анемии, количество тромбоцитов, отношение нейтрофилов к лимфоцитам, уровень С-реактивного белка и альбумина [94, 170–174] (УД: 3). Хотя ожирение является этиологическим фактором ПКР, оно также имеет прогностическую ценность. По данным корейского когортного исследования, ожирение представляет собой прогностически благоприятный фактор у мужчин с неметастатическим ПКР (но не у женщин) [175].

6.5. Молекулярные факторы

К настоящему времени изучалось большое количество молекулярных маркеров: карбоангидраза IX (CaIX), эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF), индуцируемый гипоксией фактор (HIF), Ki

67 (пролиферация), p53, p21 [176], PTEN (гомолог фосфатазы и тензина), E-кадерин, C-реактивный белок, остеопонтин [177] и CD 44 (клеточная адгезия) [178, 179], CXCR3 [180] и другие маркеры клеточного цикла и пролиферации [181, 182] (УД: 3). До настоящего времени ни один из этих маркеров не позволил увеличить точность прогностических систем, они не прошли внешнюю валидацию и их рутинное использование в клинической практике не рекомендуется. В предварительном диагностическом исследовании показано, что повышенный уровень молекулы повреждения почки 1 (KIM-1) в крови позволяет прогнозировать ПКР за 5 лет до установления диагноза и связан с более коротким временем до смерти [183]. KIM-1 является протеином, который слабо экспрессируется в здоровой почке.

В ряде ретроспективных исследований и крупных программах молекулярного скрининга выявлены мутации генов при сПКР, которые отличаются по клиническим исходам. Экспрессия генов BAP1 и PBRM1, расположенных на хромосоме 3p в области, которая делетирована в 90% случаев сПКР, является независимым прогностическим фактором рецидива опухоли [184–186]. Опубликованные результаты свидетельствуют о менее благоприятном прогнозе при мутации BAP1 по сравнению с мутацией PBRM1 [185]. Валидированные данные из хирургических серий позволяют прогнозировать рецидив с помощью генетического профиля из 16 генов. Этот профиль, вероятно, адаптируют к клиническим исследованиям, и со временем он будет полезным в клинической практике [187].

В настоящее время растет понимание важности иммунотерапии в качестве подхода к лечению ПКР. Прогностическая информация цитокинов и блокада иммунных контрольных точек, включая PD-L1, показывают хорошие результаты. В метаанализе установлена корреляция между экспрессией PD-L1, плохим прогнозом и неблагоприятными патоморфологическими характеристиками ПКР [188]. Накапливаются данные о хромосомных нарушениях, и исследования геномных ассоциаций (GWAS), мРНК, полиморфизма одного нуклеотида и метилирования генов вносят вклад в улучшение диагностической и прогностической информации. В различных исследованиях подтверждена прогностическая значимость аномальных областей хромосом 7q, 8q и 20q и потери хромосом в регионах 9p, 9q и 14q, которые связаны с плохой выживаемостью. Статус метилирования CpG-островков при сПКР является независимым прогностическим фактором выживаемости [189, 190]. Международная группа продолжает изучение локуса GWAS в качестве прогностического фактора.

6.6. Прогностические системы и номограммы

В последнее время разработаны и прошли внешнюю валидацию послеоперационные прогностические системы и номограммы, в которых сочетаются независимые прогностические факторы [191–197]. Эти системы могут превышать по точности классификацию TNM или степень ядерной атипии по Фурману в прогнозировании выживаемости (УД: 3). Важным преимуществом номограмм является их способность измерять прогностическую точность, что позволяет объективно оценить новые прогностические параметры. Чтобы быть принятой, необходимо, что прогностическая точность каждой новой прогностической переменной или систем превышала показатели для стандартных послеоперационных схем [198]. Недавно разработано несколько новых предоперационных номограмм, которые обладают высокой прогностической точностью [199, 200].
Наиболее важные прогностические системы приведены в табл. 6.4.

6.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по прогностическим факторам

Резюме по данным литературы	**УД**
У пациентов с ПКР стадирование по TNM, степени ядерной атипии по Фурману и подтипам ПКР дает важную прогностическую информацию [201]	2

Рекомендации	**СР**
Необходимо использовать современную классификацию TNM	Сильная
Необходимо использовать системы стадирования и разделения ПКР на подтипы	Сильная
При наличии метастазов необходимо использовать прогностические системы	Сильная
При локализованном ПКР необходимо использовать интегрированные прогностические системы или номограммы для оценки риска рецидива	Сильная

Таблица 6.4. Обзор анатомических, гистологических и клинических показателей, включенных в наиболее распространенные прогностические модели для локализованного и метастатического ПКР

Показатель	Прогностическая модель					
	Локализованный ПКР			Метастатический ПКР		
	UISS	SSIGN	Послеоперационная номограмма Каракевича	Прогностическая система MSKCC	IMDC	Модель Heng
Стадирование по TNM	×	×	×			
Стадирование по ECOG	×					
Шкала общего состояния Карновского				×	×	×
Симптомы, связанные с ПКР			×		×	
Степень дифференцировки по Фурману	×	×	×			
Некроз опухоли		×				
Размер опухоли		×	×			
Промежуток между постановкой диагноза и началом лечения				×		×
ЛДГ				×		
Скорректированный уровень кальция				×	×	×
Гемоглобин				×	×	×
Число нейтрофилов					×	×
Число тромбоцитов					×	×

ECOG – Восточная объединенная онкологическая группа; UISS – интегрированная система стадирования Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе; SSIGN – стадия, размер, степень злокачественности, некроз; MSKCC – Мемориальный онкологический центр Слоана–Кеттеринга; IMDC – Международный консорциум по лечению метастатического рака почки.

7. Лечение

7.1. Лечение локализованного почечно-клеточного рака

7.1.1. Введение

Данные, представленные в разделах 7.1.2 и 7.2.4.2, основаны на результатах систематического обзора, включавшего все опубликованные литературные данные по сравнению хирургического лечения локализованного ПКР (T1-2N0M0) [202]. В обзор включены рандомизированные или квазирандомизированные клинические исследования. Однако из-за очень ограниченного количества рандомизированных исследований в анализ также вошли нерандомизированные проспективные обсервационные исследования с контролем, ретроспективные исследования с сопоставлением пар и сравнительные исследования на основании баз данных реестров хорошего качества. Исторически хирургические методы стали краеугольным камнем лечения ПКР.

7.1.2. Хирургическое лечение

7.1.2.1. Резекция почки по сравнению с радикальной нефрэктомией

Большая часть сравнительных данных по радикальной нефрэктомии и резекции почки получена при сравнении ретроспективных серий, включавших когорты пациентов разного размера, как правило небольшого [206]. В единственном проспективном рандомизированном исследовании, включавшем пациентов с локализованным ПКР ограниченного размера (< 5 см), показана сравнимая канцероспецифическая выживаемость после резекции почки и радикальной нефрэктомии [207]. Кроме того, резекция почки позволяет лучше сохранить общую почечную функцию по сравнению с радикальной нефрэктомией, тем самым снижая риск развития метаболических или сердечно-сосудистых расстройств [206, 208–212].

В ряде ретроспективных анализов крупных баз данных показано снижение сердечно-сосудистой смертности после резекции почки [209, 213], а также увеличение общей выживаемости по сравнению с нефрэктомией. Однако в части исследований различие наблюдалось только у молодых пациентов и/или больных без значимых сопутствующих заболеваний на момент выполнения операции [214, 215].

В Кокрейновском систематическом обзоре показано, что при локализованном ПКР после резекции почки меньше интервал времени до смерти по любой причине заболевания по сравнению с радикальной нефрэктомией, но при этом частота серьезных осложнений, канцероспецифическая выживаемость и время до рецидива были сопоставимы между двумя методами [216].

При анализе базы данных Medicare [217] не выявлено преимущества в общей выживаемости у пациентов в возрасте 75 лет и старше при сравнении радикальной нефрэктомии, резекции почки и наблюдения. В других исследованиях, в которых анализировали данную проблему и которые также включали пациентов из базы Medicare, обнаружено преимущество в общей выживаемости в группе пожилого возраста (75–80 лет) в пользу хирургического лечения по сравнению с наблюдением. Shuch и соавт. в ретроспективном анализе базы данных сравнивали пациентов, которым проводилась резекция почки по поводу ПКР, с контрольной группой здоровых лиц без онкологических заболеваний. Общая выживаемость была выше в группе ПКР [218]. Эти противоречивые результаты свидетельствуют о том, что неизвестные статистические факторы делают неточным ретроспективный анализ онкологических реестров.

Напротив, по результатам единственного проспективного рандомизированного исследования, которое было завершено преждевременно и которому сильно не хватило статистической мощности, радикальная нефрэктомия не уступает резекции почки по общей выживаемости [207]. На основании этих данных можно прийти к выводу, что преимущество в общей выживаемости после резекции остается недоказанным.

У больных с нормальной функцией почки перед операцией и снижением СКФ вследствие хирургического лечения, как правило, в отдаленном периоде функция почки остается стабильной [212]. Напротив, у пациентов с исходным снижением СКФ низкая общая выживаемость, вероятно, связана не с дальнейшим нарушением функции после операции, а скорее с сопутствующими заболеваниями, которые привели к хронической болезни почек (ХБП) [219]. Тем не менее резекция почки является методом выбора для снижения риска развития ТСЗП, которая требует гемодиализа, в особенности у пациентов с исходной ХБП.

Лишь в ряде исследований сравнивали качество жизни после резекции почки и нефрэктомии, вне зависимости от используемого доступа (открытого или малоинвазивного). Хотя качество жизни выше после резекции почки, общее состояние здоровья ухудшается после обоих методов [220, 221].

В отношении интра- и периоперационной травматичности/осложнений, связанных с резекцией почки и радикальной нефрэктомией, в рандомизированном исследовании, проведенном EORTC, показано, что резекция почки при небольших, случайно выявленных легко удаляемых образованиях при наличии здоровой контралатеральной почки является безопасным вмешательством с немного более высокой частотой осложнений по сравнению с радикальной нефрэктомией [221].

Учитывая эти данные, а также сопоставимую онкологическую безопасность (канцероспецифическую и безрецидивную) резекции почки и радикальной нефрэктомии, резекция является методом выбора при ПКР стадии T1, поскольку позволяет лучше сохранить функцию почки и ограничивает развитие в отдаленном периоде метаболических расстройств и сердечно-сосудистых осложнений. Остается непонятным, связано ли снижение смертности по всем причинам заболевания с самой резекцией почки, но у больных с выявленной ХБП она является предпочтительным методом лечения, поскольку позволяет избежать дальнейшего нарушения функции почки, которое связано с высоким риском развития ТСЗП с необходимостью в гемодиализе.

В исследовании сравнивали отдаленные показатели выживаемости у пациентов с сПКР большого размера (> 7 см), которым проводилась резекция почки и радикальная нефрэктомия (медиана наблюдения 102 месяца). По сравнению с радикальной нефрэктомией после резекции почки статистически значимо выше медиана общей выживаемости ($p = 0,014$) и канцероспецифической выживаемости ($p = 0,04$) [222]. В систематическом обзоре и метаанализе сравнительных исследований по резекции почки и радикальной нефрэктомии при ПКР стадии cT1b и T2 показано, что после резекции почки ниже риск местного рецидива (отношение шансов (ОШ) 0,6, $p < 0,001$), смерти по онкологическим причинам (ОШ 0,58, $p = 0,001$) и смерти по всем причинам заболевания (ОШ

0,67, p = 0,005) по сравнению с радикальной нефрэктомией. При опухолях стадии T2 объем кровопотери был выше для резекции почки (p < 0,001), так же как и риск осложнений (ОШ 2,0, p < 0,001). При этом показатели рецидива (ОШ 0,61, p = 0,004) и канцероспецифической смертности (ОШ 0,65, p = 0,03) после резекции почки были ниже [223].

7.1.2.2. Сопутствующие вмешательства

7.1.2.2.1. Адреналэктомия

В одном проспективном нерандомизированном исследовании сравнивали результаты радикальной нефрэктомии или резекции почки с ипсилатеральной адреналэктомией либо без нее [224]. В многофакторном анализе показано, что локализация в верхнем полюсе не является прогностическим фактором поражения надпочечника в отличие от размера опухоли. Удаление надпочечника не влияло на пяти- и десятилетние показатели общей выживаемости. Решение об адреналэктомии принималось на основании рентгенологических и интраоперационных критериев. Из 2065 пациентов только в 48 случаях выполнялась ипсилатеральная адреналэктомия, при этом у 42 больных не выявлено поражения надпочечника [224].

7.1.2.2.2. Лимфаденэктомия при клинически отрицательных лимфоузлах (cN0)

Показания к лимфаденэктомии (ЛАЭ) при ПКР остаются противоречивыми [225]. Клиническая оценка статуса ЛУ основана на их увеличении на КТ/МРТ и на интраоперационной оценке путем пальпации. Из числа клинически положительных (cN+) узлов только 20% оказываются положительными при морфологическом исследовании (pN+) [226]. КТ/МРТ не позволяют выявить мелкие метастазы в ЛУ обычной формы и размеров [227]. Тактика лечения клинически положительных ЛУ описана в разделе 7.2.2.

Результаты небольших ретроспективных исследований свидетельствуют о клиническом преимуществе более или менее обширной ЛАЭ, выполняемой при ПКР с высоким риском лимфогенного метастазирования. В крупном ретроспективном исследовании с использованием псевдорандомизации оценивали выполнение ЛАЭ во время радикальной нефрэктомии у пациентов с неметастатическим ПКР плохого прогноза. Согласно результатам, ЛАЭ не снижала риск отдаленных метастазов, канцероспецифическую смертность и смертность по всем причинам заболевания. Ни выполнение ЛАЭ, ни степень ЛАЭ не были связаны с улучшением онкологических показателей [228]. По данным ряда исследований, количество ЛУ с метастазами (< или > 4), а также интра- и экстракапсулярная инвазия метастазов коррелируют с прогнозом [227, 229–231]. Показатели выживаемости выше у пациентов с небольшим числом положительных ЛУ (менее 4) и отсутствием экстранодального прорастания. На основании ретроспективного анализа базы данных SEER, включавшей > 9000 пациентов, расширенная ЛАЭ не оказывает влияния на канцероспецифическую выживаемость пациентов с отсутствием метастазов при морфологическом исследовании [232]. Однако при выявлении метастазов (pN+) удаление 10 ЛУ повышает канцероспецифическую выживаемость на 10%. Кроме того, при анализе крупной когорты из 1983 пациентов Capitano и соавт. показали, что расширенная ЛАЭ статистически значимо удлиняет канцероспецифическую выживаемость у больных с неблагоприятными прогностическими факторами (саркоматоидная дифференцировка, большой размер опухоли) [233]. Что касается травматичности расширенной ЛАЭ, в ретроспективном анализе крупной базы данных одного центра с псевдорандомизацией показано, что она не приводит к повышению риска осложнений > 3-й степени по шкале Clavien. Кроме того, ЛАЭ не увеличивает длительность госпитализации и объем кровопотери [234].

К настоящему времени опубликовано всего одно проспективное рандомизированное исследование, в котором оценивали клиническое значение ЛАЭ в комбинации с хирургическим лечением первичного ПКР. Частота лимфогенного метастазирования составила 4%. Учитывая это, (супер)расширенная ЛАЭ проводится только с целью стадирования [226]. Следует отметить, что в этом исследовании было много больных с опухолями стадии pT2, которые связаны с низким риском поражения ЛУ. Кроме того, всего 25% пациентов с ПКР стадии pT3 была проведена полная ЛАЭ. Авторы не описали границы выполняемой ЛАЭ.

Оптимальный хирургический доступ не описан. В ретроспективных исследованиях показано, что рЛАЭ должна включать ЛУ, окружающие ипсилатеральные крупные сосуды и интераортокавальную область от ножки диафрагмы до общей подвздошной артерии. В 35–45% случаев наблюдается вовлечение интераортокавальных ЛУ без поражения ЛУ ворот почки [227, 235, 236]. При ЛАЭ следует удалить не менее 15 ЛУ [233, 237]. В настоящее время изучается эффективность ЛАЭ с удалением сторожевых узлов [238, 239].

7.1.2.2.3. Эмболизация

Предварительная эмболизация опухоли перед обычной нефрэктомией не дает никаких преимуществ [240, 241]. У пациентов, которые не могут перенести операцию, или больных с нерезектабельным ПКР эмболизация помогает контролировать симптомы, например макрогематурию или боль в боку [242, 243]. Эти показания описаны в разделах 7.2 и 7.3 с перекрестными ссылками на данные литературы и рекомендации, представленные ниже.

7.1.2.2.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению локализованного почечно-клеточного рака

Резюме по данным литературы	**УД**
Резекция почки дает сопоставимые с радикальной нефрэктомией онкологические результаты при локализованном ПКР стадии c/pT1	1b
Ипсилатеральная адреналэктомия во время радикальной нефрэктомии или резекции почки не дает преимущества в отношении выживания при отсутствии данных за поражение надпочечника	3
По данным рандомизированных исследований, у пациентов с локализованным ПКР без увеличения ЛУ выполнение ЛАЭ во время радикальной нефрэктомии не дает преимуществ в выживаемости	2b
В ретроспективных исследованиях подтверждена эффективность ЛАЭ у пациентов группы плохого прогноза	2b
Если пациенты с массивной макрогематурией или болью в боку не в состоянии перенести операцию, в качестве паллиативного лечения эффективна эмболизация	3

Рекомендации	**СР**
При локализованном варианте ПКР для излечения рекомендуется хирургическое лечение	Сильная
Пациентам с опухолями стадии T1 рекомендуется резекция почки	Сильная
Ипсилатеральная адреналэктомия не рекомендуется, если нет клинических признаков инвазии в надпочечник	Сильная
При неблагоприятных характеристиках, включая большой размер первичной опухоли или саркоматоидные характеристики, показана расширенная ЛАЭ	Слабая
Эмболизация показана пациентам с тяжелой макрогематурией или болью в боку и противопоказаниями к радикальному лечению	Слабая

7.1.3. Методики радикальной нефрэктомии и резекции почки

7.1.3.1. Методики радикальной нефрэктомии

К настоящему времени не проводилось рандомизированных исследований, в которых бы оценивали онкологические результаты лапароскопической радикальной нефрэктомии по сравнению с открытой радикальной нефрэктомией. Опубликованы когортное исследование [254] и ретроспективный анализ баз данных низкого методологического качества. В них показаны сопоставимые онкологические показатели даже при более высокой стадии заболевания и местнораспространенных опухолях [245–247]. Согласно результатам систематического обзора, лапароскопическая радикальная нефрэктомия имеет более низкую травматичность, чем открытая [206].

По данным одного рандомизированного [246] и двух нерандомизированных исследований [248, 249], в группе лапароскопической операции значительно меньше длительность госпитализации и потребность в обезболивающих препаратах по сравнению с группой открытой операции. Время выздоровления было также значительно короче [249]. Для обоих подходов не выявлено разницы в количестве пациентов, которым требовалось переливание крови, но во всех трех исследованиях отмечалась более низкая кровопотеря в группе лапароскопической нефрэктомии [246, 248, 249]. Хирургические осложнения наблюдались редко при очень широком доверительном интервале. Хотя разницы в осложнениях не было, в группе открытой нефрэктомии время операции было значительно короче. Показатели качества жизни после операции в обеих группах были одинаковы [248].

В ряде сравнительных исследований оценивали периоперационные результаты лапароскопической и открытой радикальной нефрэктомии при опухолях стадии ≥T2. В группе лапароскопии отмечалось преимущество в объеме кровопотери, выраженности боли после операции, длительности госпитализации и времени до выздоровления по сравнению с открытой операцией [247,

249, 250]. В обеих группах наблюдались сопоставимые показатели интра- и послеоперационных осложнений. Кроме того, были схожими показатели канцероспецифической, общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования (ВБП) [247, 249, 250] (УД: 2b). В другом многоцентровом исследовании с псевдорандомизацией, в котором сравнивали лапароскопическую и открытую нефрэктомию при ПКР стадии pT3a, между группами не выявлено статистически значимых различий в показателях трехлетней безрецидивной выживаемости [251]. В двух рандомизированных [251, 252] и квазирандомизированном исследовании [253] получены сопоставимые онкологические результаты ретро- и трансперитонеального доступа. Между двумя видами нефрэктомии не наблюдалось различий в показателях качества жизни.

В квазирандомизированном исследовании [253] и обзоре базы данных сравнивали стандартную лапароскопическую технику и технику с «ручной ассистенцией». Показатели пятилетней общей, канцероспецифической и безрецидивной выживаемости были сопоставимы [254]. При использовании ручной ассистенции время операции было значительно короче, но длительность госпитализации и время до наступления возможности заниматься нетяжелыми видами деятельности были меньше после стандартной лапароскопической радикальной нефрэктомии [253, 254]. Следует отметить, что в эти исследования было включено небольшое число пациентов.

В систематическом обзоре, в котором сравнивали лапароскопическую и робот-ассистированную радикальную нефрэктомию, не показано различий в частоте местных рецидивов и канцероспецифической смертности [255]. Аналогичные результаты получены в обсервационном когортном исследовании, в котором сравнивали однопортовую и трехпортовую лапароскопическую радикальную нефрэктомию [256, 257]. Различий в периоперационных результатах не отмечалось.

7.1.3.2. Методики резекции почки

В исследованиях, в которых сравнивали лапароскопическую и открытую резекцию почки, не обнаружено различий в ВБП [258–261] и общей выживаемости [260, 261] в центрах, обладающих опытом выполнения лапароскопических операций. К настоящему времени онкологические показатели после лапароскопической, робот-ассистированной и открытой резекции почки сравнивали только в исследованиях с небольшой длительностью наблюдения. Результаты исследования Gill и соавт. свидетельствуют о сопоставимой онкологической эффективности даже в случае опухолей высокой стадии (pT1b/pT3a). Большее число пациентов в группах открытой операции может отражать неточности отбора, когда робот-ассистированные операции предлагаются в случае более простой анатомии [262]. При лапароскопическом доступе ниже средний объем кровопотери [258, 260, 263], но отсутствуют различия в послеоперационной смертности, частоте развития тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии [258, 260]. В группе лапароскопической резекции, как правило, было больше общее время операции [259–261] и время тепловой ишемии [258, 260, 263, 264]. При сравнительном анализе снижение СКФ в раннем послеоперационном периоде было более выражено в группе лапароскопической резекции [261], хотя при длительности наблюдения 3,6 года различий не наблюдалось. По данным другого сравнительного исследования, хирургический доступ не является независимым прогностическим фактором развития ХБП после операции [264]. Ретро- и трансперитонеальная резекции почки имеют сопоставимые периоперационные результаты [265]. В крупном исследовании показано, что обычная энуклеация опухоли дает схожие показатели ВБП и канцероспецифической выживаемости со стандартной резекцией почки или радикальной нефрэктомией [266].

Лапароскопическая резекция почки с мануальной ассистенцией редко выполняется. В сравнительном исследовании открытой и мануально-ассистированной лапароскопической резекции почки при средней длительности наблюдения не выявлено различий в общей или безрецидивной выживаемости. В группе лапароскопической операции была ниже частота интраоперационных и послеоперационных осложнений любой степени в течение 30 дней, хотя при сравнении частоты осложнений высокой степени по шкале Clavien различий не выявлено. СКФ через 3 месяца была выше в группе открытой резекции [267].

У отдельных пациентов технически выполнимы лапароскопическая резекция почки без пережатия почечной ножки и однопортовая лапароскопическая резекция, но для подтверждения их безопасности и клинической роли требуется провести более крупные исследования [268].

В ретроспективном исследовании с подбором контрольной группы по индексу соответствия, в котором сравнивали открытую, лапароскопическую и робот-ассистированную резекцию почки, при медиане наблюдения 5 лет не выявлено различий в частоте местного рецидива, отдаленных метастазов и канцероспецифической смертности [269].

В проспективном исследовании оценивали периоперационные результаты робот-ассистированной и открытой резекции почки, выполненной одним опытным хирургом. Робот-ассистированная резекция почки превосходила открытую в отношении объема кровопотери и срока госпитализации. В обеих группах получены сопоставимые показатели времени тепловой ишемии, длительности операции, ранних и ближайших осложнений, изменения уровня креатинина и частоты положительного хирургического края [270]. В другое исследование были включены 50 последних пациентов, которым проводилась лапароскопическая и робот-ассистированная резекция почки при опухолях стадии T1-T2 двумя хирургами с опытом более 200 лапароскопических и робот-ассистированных резекций почки и робот-ассистированных резекций почки соответственно на момент начала исследования. Периоперационные и ближайшие онкологические и функциональные результаты в обеих группах были сопоставимы [271].

В многоцентровом исследовании во Франции сравнивали результаты 1800 пациентов, которым проводилась открытая и робот-ассистированная резекция почки, включенных в проспективную базу данных. Несмотря на короткий период наблюдения, в группе робот-ассистированной операции были ниже травматичность, общая частота осложнений, частота серьезных осложнений, переливания крови и длительность госпитализации [272].

В метаанализе, в который вошли нерандомизированные исследования различного методологического качества, сравнивали периоперационные результаты робот-ассистированной и лапароскопической резекции почки. В группе робот-ассистированной резекции почки показатели конверсии на открытую операцию и радикальную нефрэктомию были ниже, чем в группе лапароскопической резекции, так же как и время тепловой ишемии, изменение СКФ после операции и длительность госпитализации. При этом отсутствовали различия в осложнениях, изменении уровня креатинина, времени операции, объеме кровопотери и частоте положительного хирургического края [273].

В анализе 8753 пациентов, которым проводилась резекция почки, показана обратная нелинейная связь количества операций в отделении и частоты осложнений резекции почки с достижением плато после 35–40 операций в год в целом и 18–20 операций для робот-ассистированной резекции [274]. В ретроспективном исследовании Национальной онкологической базы данных США оценивали прогностическое влияние количества операций в клинике на результаты робот-ассистированной резекции почки (n = 18 724). Согласно результатам, периоперационные показатели (конверсия на открытую операцию, длительность госпитализации и более низкая частота положительного хирургического края) были лучше в клиниках с большим числом операций [275]. Во французском исследовании, включавшем 1222 робот-ассистированные резекции почки, показано, что количество операций в клинике является основным прогностическим фактором достижения трифекты после поправки на другие факторы, включая опыт хирурга [276].

7.1.3.3. Положительный хирургический край после резекции опухоли

Частота положительного хирургического края после резекции почки составляет около 2–8% [273]. В исследованиях, в которых сравнивали различные доступы (открытый, лапароскопический и робот-ассистированный), получены противоречивые результаты [277, 278]. По данным большинства работ, интраоперационное исследование замороженных срезов не влияет на риск положительного хирургического края при исследовании всего препарата [279]. Положительный хирургический край встречается чаще, когда органосохраняющее лечение проводится по абсолютным показаниям (опухоли единственной почки, двусторонние опухоли), и у пациентов с неблагоприятными морфологическими характеристиками (pT2a-T3a, степень злокачественности III–IV) [280–283]. Влияние положительного края на отдаленные онкологические результаты не определено [277]. Согласно большинству ретроспективных анализов, опубликованных к настоящему времени, положительный хирургический край не связан с увеличением риска отдаленных метастазов или снижением канцероспецифической выживаемости [281, 282]. При этом в крупном одноцентровом ретроспективном исследовании показано, что положительный хирургический край является независимым прогностическим фактором ВБП из-за увеличения частоты отдаленных метастазов и местного рецидива [284].

Лишь у небольшого числа больных с сомнительным хирургическим краем может оставаться резидуальная опухоль [285]. Местный рецидив в ложе опухоли выявляется у 16% пациентов с положительным хирургическим краем и 3% больных с отрицательным краем [280]. По этой причине радикальная нефрэктомия или повторная резекция краев во многих случаях является избыточной. Необходимо информировать пациентов с положительным хирургическим краем, что им требуется более интенсивное наблюдение (визуализация) и у них выше вероятность повторного местного лечения [281, 286]. При этом отрицательный хирургический край не является абсолютной защитой от рецидива [287].

7.1.3.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по методикам радикальной нефрэктомии и резекции почки

Резюме по данным литературы	**УД**
Лапароскопическая радикальная нефрэктомия имеет более низкую травматичность по сравнению с открытой операцией	1b
Онкологические результаты для опухолей T1-T2a сопоставимы после лапароскопической и открытой радикальной нефрэктомии	2a
Резекцию почки можно выполнить открытым, лапароскопическим или робот-ассистированным доступом, в зависимости от опыта и навыка хирурга	2b
После резекции почки процент положительного хирургического края выше, чем после радикальной нефрэктомии	3

Рекомендации	**СР**
Лапароскопическая радикальная нефрэктомия рекомендуется для лечения пациентов с опухолями T2 и локализованным ПКР, при которых нельзя выполнить резекцию почки	Сильная
Не следует проводить малоинвазивную радикальную нефрэктомию у пациентов с опухолями стадии T1, которым можно выполнить резекцию почки другим доступом, включая открытый	Сильная
Малоинвазивные вмешательства не показаны, если они могут отрицательно влиять на онкологические, функциональные или периоперационные результаты	Сильная

7.1.4. Нехирургические подходы в качестве альтернативы хирургическому лечению

7.1.4.1. Сравнение хирургического и нехирургического лечения

В популяционных исследованиях сравнивали онкологические результаты хирургического лечения (радикальной нефрэктомии или резекции почки) и нехирургического лечения у пациентов с размером опухоли < 4 см. В анализе показана статистически значимо более низкая канцероспецифическая смертность у больных, которым проводилось хирургическое лечение [217, 288, 289]. Следует отметить, что пациенты в группе наблюдения были старше, у них было хуже общее состояние и они были менее подходящими кандидатами на операцию. Неонкологическая смертность в группе наблюдения значительно превышала аналогичные показатели в группе хирургического лечения [288]. При анализе пациентов пожилого возраста (старше 75 лет) в группе хирургического лечения не показано преимущества в канцероспецифической смертности [290–292].

7.1.4.2. Наблюдение

У пожилых пациентов и пациентов с сопутствующими заболеваниями с инцидентальными небольшими образованиями в почках низкая канцероспецифическая смертность и высокая смертность от других причин заболевания [293, 294]. Активное наблюдение определяется как мониторинг размера опухоли с помощью последовательной визуализации (УЗИ, КТ или МРТ) с отсроченным вмешательством в случае прогрессирования опухоли [295]. Концепция активного наблюдения отличается от выжидательной тактики, которая предназначена для пациентов с сопутствующими заболеваниями, не позволяющими проводить какое-либо активное лечение. Им не требуется повторная инструментальная диагностика до появления клинических симптомов.

В самой крупной из опубликованных серий активного наблюдения в большинстве случаев рост опухоли был низким, а прогрессирование с развитием метастазов отмечалось у очень небольшого числа пациентов [296, 297].

В одноцентровом сравнительном исследовании, в котором оценивали результаты лечения пациентов ≥ 75 лет, показана более низкая общая выживаемость в группе активного наблюдения и нефрэктомии по сравнению с резекцией почки при опухолях стадии T1. По данным многофакторного анализа, после поправок на возраст, сопутствующие заболевания и другие переменные вид лечения не влиял на общую выживаемость [293]. В другом сравнительном исследовании радикальной нефрэктомии, резекции почки и активного наблюдения опухолей почки стадии T1a при длительности наблюдения 34 месяца [298] не выявлено различий в общей и канцероспецифической выживаемости.

Недавно были опубликованы первые результаты многоцентрового реестра Delayed Intervention and Surveillance for Small Renal Masses (DISSRM) [299]. В проспективное нерандомизированное исследование включено 497 пациентов с размером опухоли < 4 см, которые выбирали активное наблюдение или первичное лечение. Больные в группе активного наблюдения были старше, с большим числом сопутствующих заболеваний, меньшим размером опухоли и чаще с двусторонними и множественными опухолями. У пациентов в группе активного наблюдения общая медиана

скорости роста небольших образований почки составила 0,09 см в год при медиане наблюдения 1,83 года. При более длительном наблюдении отмечалось уменьшение скорости роста и различий. В исследовании не отмечалось развития метастазов или смерти от ПКР [300].

Показатели двух- и пятилетней общей выживаемости в группе лечения и наблюдения составили 98 и 96%, 92 и 75% соответственно (p = 0,06). Пятилетняя канцероспецифическая выживаемость составила 99 и 100% соответственно (p = 0,3). По данным регрессионной модели, при относительно небольшой длительности исследования активное наблюдение не было прогностическим фактором общей или канцероспецифической выживаемости [299]. В целом как кратко-, так и среднесрочные онкологические результаты показывают, что у отдельных пациентов пожилого возраста и/или пациентов с сопутствующими заболеваниями стратегия активного наблюдения является подходящей для первичной оценки небольших образований почек, с возможным проведением лечения в случае прогрессирования [295–297, 301–304].

В многоцентровом проспективном исследовании оценивали качество жизни пациентов в группе немедленного вмешательства и активного наблюдения. В группе лечения исходно у больных были более высокие показатели качества жизни, в особенности по физическому здоровью. Субъективное ощущение более высокого уровня физического здоровья сохранялось на протяжении как минимум года после лечения. В группе активного наблюдения не наблюдалось отрицательного влияния на психическое здоровье, в которое были включены домены депрессии и тревоги [305].

7.1.4.3. Методы абляции

7.1.4.3.1. Криоаблация

Криоаблация проводится чрескожным или лапароскопическим доступом. В сравнительных исследованиях лапароскопической и чрескожной криоаблации не показано различий в общей частоте осложнений [306–308]. В другом исследовании получены сопоставимые показатели общей, канцероспецифической и ВБП у 145 пациентов после лапароскопической криоаблации с более длительным наблюдением и 118 пациентов после чрескожной криоаблации при более коротком периоде наблюдения [307]. При использовании чрескожного доступа была ниже средняя длительность госпитализации [307–309].

Согласно результатам систематического обзора, который включал 82 статьи, частота осложнений составляет от 8 до 20% и в они в большинстве случаев имеют легкую степень [310]. Несмотря на отсутствие точного определения рецидива опухоли, авторы описали более низкую безрецидивную выживаемость по сравнению с резекцией почки.

7.1.4.3.2. Сравнение криоаблации и резекции почки

В исследованиях проводилось сравнение открытой, лапароскопической или робот-ассистированной резекции почки с лапароскопической и чрескожной криоаблацией. Онкологические результаты были смешанными, и в ряде исследований не показано различий в общей, канцероспецифической или безрецидивной выживаемости, показателях местного рецидива или прогрессии до метастазирования [311, 312], а в других выявлено статистически значимое преимущество резекции почки по ряду или всем показателям [313–316]. Не во всех исследованиях представлены все описанные выше показатели, часть исследований включала небольшое число пациентов и больных с доброкачественными опухолями. Ни в одном из исследований не показано превосходства криоаблации над резекцией почки по онкологическим результатам.

Кроме того, в исследованиях получены смешанные периоперационные показатели, частота осложнений и показатели качества жизни. В ряде исследований показано, что криоаблация связана с менее длительной госпитализацией и более низкой кровопотерей [311–313], хотя в других не обнаружено различий по другим периоперационным показателям, времени восстановления, частоте осложнений или уровню креатинина в послеоперационном периоде. В двух исследованиях [315, 316] описали частоту осложнений по системе Clavien, в основном без статистически значимых различий. Описание включало сочетание интра- и послеоперационных осложнений. В двух исследованиях не наблюдалось различий в СКФ, но в третьем исследовании показано преимущество криоаблации [314–316]. Показатели развития ХБП также были смешанными – в одном из исследований результаты были в пользу криоаблации [314], в другом – с сильным преимуществом резекции почки [315], в третьем не выявлено различий между двумя методами [316]. В исследовании, в котором сравнивали резекцию почки и методы абляции, включая криоаблацию и РЧА [317], показано преимущество резекции почки в пяти- и десятилетней канцероспецифической выживаемости.

В исследовании, в котором сравнивали резекцию почки (n = 1057), РЧА (n = 180) и криоаблацию (n = 187) при опухолях стадии cT1, не выявлено различий в безрецидивной выживаемости между тремя методами. У больных с ПКР стадии cT1a выживаемость без метастазов была выше после резекции почки, чем РЧА. Следует отметить, что в группах термальной абляции длительность наблюдения была ниже [214].

7.1.4.3.3. Радиочастотная абляция

РЧА может выполняться лапароскопическим или чрескожным доступом. В литературе опубликованы результаты трех исследований, в которых сравнивали лапароскопическую или чрескожную РЧА у пациентов с опухолями стадии T1a [318–321]. Частота осложнений составила 29%, но в основном они были незначительными. Показатели осложнений в группе лапароскопической и чрескожной абляции были сопоставимы.

В одном из исследований с ограниченным количеством пациентов [320] показана более высокая частота неполной абляции после чрескожной РЧА. Однако в трех сравнительных исследованиях не показано различий в частоте рецидивов или канцероспецифической выживаемости.

7.1.4.3.4. Сравнение радиочастотной абляции и резекции почки

Большинство публикаций представляют собой ретроспективные когортные исследования с небольшим количеством пациентов и ограниченным периодом наблюдения. В трех исследованиях РЧА ретроспективно сравнивали с хирургическим лечением у пациентов с опухолями стадии T1a [322–324].

В одном из исследований [298], в котором сравнивали РЧА (чрескожно или лапароскопически) и резекцию почки, не отмечалось различий в общей и канцероспецифической выживаемости. В другой публикации проведен ретроспективный анализ 105 пациентов, которым выполнялась чрескожная РЧА или радикальная нефрэктомия. Канцероспецифическая выживаемость в обеих группах составила 100% [322], но общая выживаемость была ниже в группе РЧА, хотя пациенты в группе нефрэктомии были моложе [322].

В одноцентровом исследовании сравнивали 34 пациента в группе РЧА и 16 пациентов в группе открытой резекции почки. В группе резекции была выше частота переливаний крови и осложнений. И хотя в этой группе опухоли были крупнее, частота прогрессирования была одинаковой (0%) [327].

В ретроспективном исследовании сравнивали РЧА и лапароскопическую резекцию почки. Авторы пришли к выводу, что при медиане наблюдения 27,5 месяца дополнительные показатели эффективности сопоставимы. В группе РЧА проводилось несколько сеансов, однако время лечения и госпитализации было меньше, а частота осложнений ниже, чем в группе резекции почки. Различия сохраняли статистическую значимость после поправки на анатомическую сложность опухоли [325].

В метаанализе описаны сравнимые показатели осложнений и послеоперационной СКФ в группе радиочастотной абляции и резекции почки [326]. Частота местного рецидива выше в группе радиочастотной абляции, чем в группе резекции (ОШ = 1,81), но при этом показатели отдаленных метастазов не отличались.

В ретроспективном анализе (n = 264), включавшем пациентов, которым проводили чрескожную РЧА и резекцию почки, при медиане наблюдения 78 месяцев показана более низкая эффективность РЧА при сПКР стадии T1b. В то же время у больных с несветлоклеточным ПКР стадии T1b онкологические показатели были сопоставимы между группами. Авторы пришли к выводу, что при отборе пациентов с ПКР стадии T1b на резекцию почки или чрескожную РЧА необходимо учитывать гистологический подтип [327].

По данным недавно опубликованного систематического обзора и метаанализа, включавшего 3974 пациента, которым выполняли абляцию (РЧА и криоабляцию) или резекцию почки, после абляции выше смертность по всем причинам заболевания и канцероспецифическая смертность (отношение риска (ОР) 2,11 и 3,84 соответственно). При этом не наблюдалось статистически значимых различий по частоте местного рецидива или отдаленных метастазов. Частота осложнений была ниже после абляции опухоли (13 и 17,6%, $p < 0,05$). Кроме того, после резекции почки снижение СКФ было статистически значимо выше [328].

7.1.4.3.5. Сравнение крио-, термальной абляции и отсроченного лечения

В анализ базы данных SEER включено 733 пациента с морфологически подтвержденным локализованным сПКР стадии T1a, которым проводилась криоабляция (n = 315) или термальная абляция (n = 155), а также 263 больных, которым проводилось отсроченное лечение [329]. У пациентов в группе криоабляции и термальной абляции канцероспецифическая выживаемость была статистически значимо выше по сравнению с группой отсроченной терапии (криоабляция: ОР 0,25, 95% ДИ 0,14–0,45, $p < 0,001$; термальная абляция: ОР 0,27, 95% ДИ 0,13–0,55, $p < 0,001$, после поправки на возраст при диагностике, степень злокачественности и размер).

Однако в систематическом обзоре и метаанализе 99 исследований, включавших 6471 небольшую опухоль почки, не выявлено статистически значимых различий по частоте отдаленных метастазов в группе удаления опухоли, криоабляции, РЧА и наблюдения [330].

7.1.4.3.6. Сравнение крио- и радиочастотной абляции

В двух исследованиях сравнивали РЧА и криоаблацию [331, 332]. Результаты показали отсутствие различий в общей, канцероспецифической или безрецидивной выживаемости. В одном из исследований [331] отмечалась более высокая пятилетняя выживаемость без местного рецидива в группе РЧА, а в другом [332] показатели были в пользу криоаблации. Кроме того, между двумя методами не выявлено различий в частоте осложнений по Clavien [331].

В ретроспективном анализе 384 пациентов (средний возраст 71 год; диапазон 22–88 лет) оценивали периоперационные результаты различных видов термальной абляции, включая микроволновую, РЧА и криоаблацию при ПКР стадии T1c. Частота осложнений и изменение почечной функции в раннем послеоперационном периоде были сопоставимы. Время абляции и операции, а также дозы седативных препаратов были ниже для микроволновой абляции ($p < 0,05$) по сравнению с РЧА и криоаблацией. Авторы пришли к выводу, что чрескожная микроволновая абляция под КТ-наведением при ПКР стадии T1N0M0 сопоставима по эффективности с РЧА и криоаблацией и позволяет уменьшить время операции и дозу седативных препаратов [333].

7.1.4.3.7. Другие методы абляции

В ряде исследований показана эффективность других методов абляции, включая микроволновую абляцию, лазерную абляцию, абляцию сфокусированным высокоинтенсивным ультразвуком и необратимую электропорацию. Тем не менее в настоящее время эти методы остаются экспериментальными.

7.1.4.3.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по нехирургическим подходам в качестве альтернативы хирургическому лечению

Резюме по данным литературы	**УД**
Анализ популяционных исследований показывает более низкую канцероспецифическую смертность после хирургического лечения по сравнению с нехирургическими методами лечения	3
В когорте активного наблюдения рост небольших опухолей почки в большинстве случаев незначительный, а прогрессирование до развития метастазов встречается редко (1–2%)	3
Качество опубликованных данных не позволяет сделать однозначные выводы относительно травматичности и онкологических результатов крио- и радиочастотной абляции	3
Результаты исследований низкого качества свидетельствуют о более высокой частоте местного рецидива после малоинвазивных методов лечения по сравнению с резекцией почки	3

Рекомендации	**УР**
При небольших опухолях почки у ослабленных пациентов и/или больных с сопутствующими заболеваниями можно предлагать активное наблюдение, радиочастотную абляцию и криоаблацию	Слабая
Необходимо информировать пациентов, которым предлагается активное наблюдение, радиочастотная абляция и криоаблация, о более высоком риске местного рецидива и/или прогрессирования опухоли	Слабая

7.2. Лечение местнораспространенного почечно-клеточного рака

7.2.1. Введение

Кроме данных литературы и рекомендаций, представленных в разделе 7.1 по локализованному ПКР, предложен ряд стратегий лечения для специфической популяции пациентов с местнораспространенным ПКР.

7.2.2. Лечение пациентов с клинически положительными лимфоузлами (cN+)

При наличии клинически увеличенных ЛУ (cN+) проведение ЛАЭ всегда оправданно [23]. При этом границы лимфодиссекции до конца не определены [227]. В недавно опубликованном систематическом обзоре и метаанализе оценивали роль забрюшинной ЛАЭ при неметастатическом и мПКР [334]. В обзор вошли результаты 7 исследований, включавших пациентов с высоким риском поражения ЛУ, в том числе со стадией cN1. Согласно результатам, ЛАЭ не дает преимущества в выживаемости, однако позволяет получить дополнительную информацию для стадирования. В другом анализе также показано, что ЛАЭ не улучшает онкологические показатели у пациентов с увеличением ЛУ по данным методов визуализации (cN1) и при повышении вероятности стадии pN1 [228].

7.2.3. Лечение местнораспространенного нерезектабельного почечно-клеточного рака

Эмболизация позволяет контролировать симптомы, включая макрогематурию или боль в боку, у пациентов с нерезектабельной опухолью [242, 243, 335]. Использование таргетной терапии в неоадъювантном режиме остается экспериментальным подходом, и его нельзя рекомендовать вне рамок клинических исследований.

7.2.4. Лечение почечно-клеточного рака при венозном тромбозе

Образование опухолевого тромба в нижней полой вене у пациентов с ПКР представляет собой важный отрицательный прогностический фактор. Как правило, пациентам с опухолевым тромбом проводится удаление почки и опухолевого тромба. Агрессивное хирургическое лечение широко распространено как стандартный вариант у пациентов с опухолевым тромбом [336–344]. При этом остается много неопределенностей в отношении оптимального подхода к лечению.

7.2.4.1. Доказательная база проведения хирургического лечения пациентам с опухолевым тромбом

Данные о том, следует ли оперировать пациентов с опухолевым тромбом, получены из серий наблюдений. В одном из крупнейших опубликованных к настоящему времени исследований [341] авторы обнаружили, что более протяженный тромбоз не связан с увеличением диссеминации опухоли в ЛУ, перинефральную жировую клетчатку или с появлением отдаленных метастазов. Таким образом, всем пациентам с опухолевым тромбом без отдаленных метастазов, а также с приемлемым общим состоянием следует проводить хирургическое лечение, вне зависимости от протяженности опухолевого тромбоза на момент обращения. В каждом случае необходимо индивидуально выбирать хирургическую технику и доступ, в зависимости от протяженности опухолевого тромба.

7.2.4.2. Доказательная база различных хирургических стратегий

Рабочая группа провела систематический анализ, который включал только сравнительные исследования, в которых описано лечение ПКР с опухолевым тромбом без метастазов [345, 346]. В анализ было включено всего пять исследований, в которых с высокой вероятностью имеются методологические неточности.

Малоинвазивные техники позволяют уменьшить время операции по сравнению со стандартной срединной стернотомией [347, 348]. Предоперационная эмболизация [349] у пациентов с ПКР стадии T3 связана с увеличением времени операции, кровопотери, пребывания в стационаре и периоперационной смертности. По результатам исследований, отсутствует различие в онкологических и технологических результатах между аппаратом искусственного кровообращения с глубокой гипотермией, или частичным шунтированием при нормальной температуре тела (параллельное кровообращение), или пережатием полой вены без поддержки кровообращения [350].

Ни один из хирургических методов не превосходит другие в плане удаления опухолевого тромба. Хирургический метод зависит от уровня опухолевого тромба и степени окклюзии просвета нижней полой вены [345, 347, 348, 350]. Относительные преимущества и недостатки других стратегий и подходов, касающихся доступа к нижней полой вене, роли кавафильтра и процедур шунтирования, остаются неясными.

7.2.4.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению почечно-клеточного рака при венозном тромбозе

Резюме по данным литературы	**УД**
У пациентов с местнораспространенным ПКР вследствие клинического увеличения ЛУ преимущество лимфодиссекции в отношении выживаемости остается неопределенным, но лимфодиссекция позволяет точнее стадировать процесс	3
Данные низкого качества свидетельствуют о том, что пациентам с опухолевым тромбом при отсутствии отдаленных метастазов необходимо проводить хирургическое лечение	3
Эмболизация опухоли или установка фильтра в нижнюю полую вену не дают дополнительных преимуществ	3

Рекомендации	**СР**
При наличии клинически увеличенных ЛУ можно выполнить лимфодиссекцию с целью стадирования или локального контроля	Слабая
Удаление пораженной почки и тромба из полой вены рекомендуется пациентам с ПКР при отсутствии отдаленных метастазов	Сильная

7.2.5. Адъювантная терапия

В настоящее время не получено результатов рандомизированных исследований III фазы, в которых было бы показано преимущество в выживаемости после адъювантной терапии. Влияние на общую выживаемость при использовании опухолевой вакцины в адъювантном режиме у ряда пациентов с ПКР стадии T3, которым проводилась нефрэктомия, остается неподтвержденным [351–355] (УД: 1b). В ранее проведенных исследованиях по адъювантной терапии, в которых изучали интерферон-альфа (ИФН-α) и интерлейкин-2 (ИЛ-2), не показано увеличения выживаемости [356]. Протеины теплового шока (пептидный комплекс 96 (витеспен)) [357] могут быть эффективными в отдельной группе больных, но общие результаты исследований III фазы не подтвердили положительного влияния. Аналогичные данные получены в исследовании адъювантной терапии гирентуксимабом, моноклональным антителом против карбоангидразы IX (CAIX) (ARISER) [358]. Хотя в общем анализе не показано различий в канцероспецифической выживаемости, при анализе подгрупп пациентов с высокой экспрессией CAIX показано возможное преимущество гирентуксимаба в этой популяции. В настоящее время опубликованы результаты исследований по адъювантной терапии сунитинибом, сорафенибом, пазопанибом, а в исследованиях, посвященных сорафенибу, акситинибу и эверолимусу, завершен набор пациентов, и в ближайшие годы ожидается публикация их результатов.

К настоящему времени отсутствуют данные, показывающие эффективность адъювантной терапии ингибиторами VEGF-R или m-TOR. Опубликованы результаты трех рандомизированных исследований, в которых сравнивали ингибиторы VEGF и плацебо. В 2015 г. опубликованы результаты промежуточного анализа одного из самых крупных исследований по адъювантной терапии сунитинибом, сорафенибом и плацебо (ASSURE). Анализ не показал статистически значимого различия в канцероспецифической или общей выживаемости между лечебными группами и группой плацебо [359]. В 2018 г. опубликован обновленный анализ подгруппы плохого прогноза, по результатам которого пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 47,7, 49,9 и 50,0% соответственно в группе сунитиниба, сорафениба и плацебо (ОР 0,94 для сунитиниба и плацебо; ОР 0,90, 97,5% ДИ 0,71–1,14 для сорафениба и плацебо), а пятилетняя общая выживаемость – 75,2, 80,2 и 76,5% (ОР 1,06, 97,5% ДИ 0,78–1,45, p = 0,66 для сунитиниба и плацебо; ОР 0,80; 97,5% ДИ 0,58–1,11, p = 0,12 для сорафениба и плацебо). Результаты свидетельствуют об отсутствии эффективности адъювантной терапии сунитинибом и сорафенибом [360].

В исследование PROTECT рандомизировано 1135 пациентов в группу пазопаниба (n = 571) и плацебо (n = 564) в соотношении 1:1. Первичная конечная точка была изменена после включения 400 пациентов в группу пазопаниба 800 мг и плацебо для определения безрецидивной выживаемости при приеме пазопаниба 600 мг. Первичный анализ результатов по безрецидивной выживаемости в популяции «намерение лечить» показал отсутствие статистически значимого различия в группе 600 мг пазопаниба (ОР 0,86; 95% ДИ 0,7–1,06; p = 0,16). При этом в популяции «намерение лечить» для пазопаниба 800 мг отмечалось улучшение безрецидивной выживаемости (ОР 0,69; 95% ДИ 0,61–0,94, 1,06; p = 0,02). Тем не менее в популяции «намерение лечить» не выявлено увеличения общей выживаемости в группе пазопаниба 600 мг: ОР 0,79 (0,57–1,09, p = 0,16). Результаты анализа подгрупп свидетельствуют об улучшении безрецидивной выживаемости при приеме полной дозы. Кроме того, для ПКР отсутствует сильная связь между безрецидивной и общей выживаемостью [362, 363].

Исследование S-TRAC включало 615 пациентов с рандомизацией в группу сунитиниба и плацебо [364]. Результаты свидетельствуют о преимуществе сунитиниба перед плацебо в отношении канцероспецифической выживаемости (ОР 0,76; 95% ДИ 0,59–0,98; p = 0,03), но данные по общей выживаемости остаются незрелыми. Частота токсичности 3–4-й степени в исследовании составила 60,5% в группе сунитиниба, что отразилось в статистически значимом различии в качестве жизни, связанном с потерей аппетита и диареей. Обновленные результаты исследования опубликованы в 2018 г. Данные по безрецидивной выживаемости статистически значимо не изменились (ОР 0,74; 95% ДИ 0,55–0,99, p = 0,04), и ни в одной из групп не достигнута медиана общей выживаемости (ОР 0,92, 95% ДИ 0,66–1,28, p = 0,6).

В заключение, в трех доступных исследованиях получены противоречивые данные по адъювантной терапии; они были объединены в систематическом обзоре и метаанализе [363]. В объединенном анализе в группе анти-VEGF-терапии не показано повышения безрецидивной выживаемости (ОР 0,92, 95% ДИ 0,82–1,03, p = 0,16) или общей выживаемости (ОР 0,98, 95% ДИ 0,84–1,15, p = 0,84) по сравнению с плацебо. В группе адъювантной терапии был статистически значимо выше риск нежелательных явлений 3–4-й степени (ОР 5,89, 95% ДИ 4,85–7,15, p < 0,001). Таким образом, в настоящее время не подтверждено преимущества анти-VEGF-терапии в адъювантном режиме у пациентов группы плохого прогноза после радикальной нефрэктомии.

Европейское медицинское агентство не одобрило сунитиниб для адъювантной терапии ПКР плохого прогноза у взрослых пациентов после нефрэктомии.

7.2.5.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по адъювантной терапии

Резюме по данным литературы	**УД**
Адъювантная терапия цитокинами не улучшает выживаемость после нефрэктомии	1b
По данным одного из двух опубликованных исследований, у тщательно отобранных пациентов адъювантная терапия сорафенибом повышает безрецидивную выживаемость, но не влияет на общую выживаемость	1b
Адъювантная терапия сорафенибом, пазопанибом или акситинибом не повышает безрецидивную или общую выживаемость после радикальной нефрэктомии	1b

Рекомендации	**СР**
Адъювантная терапия сорафенибом, пазопанибом или акситинибом не показана	Сильная
После хирургического лечения сПКР плохого прогноза не показана адъювантная терапия сунитинибом	Слабая

7.3. Местнораспространенный/метастатический почечно-клеточный рак

7.3.1. Местное лечение местнораспространенного/метастатического почечно-клеточного рака

7.3.1.1. Циторедуктивная нефрэктомия

Хирургическое лечение приводит к излечению лишь при условии удаления всех определяемых опухолевых очагов. В это число входят пациенты с первичной опухолью и те, у кого имеется один или несколько резектабельных метастазов. У большинства больных с метастазами ПКР циторедуктивная нефрэктомия носит паллиативный характер и после нее требуется проведение системного лечения. В метаанализе, в котором сравнивали циторедуктивную нефрэктомию в сочетании с иммунотерапией и иммунотерапию в режиме монотерапии, у пациентов в группе комбинированного лечения были выше показатели отдаленной выживаемости [366]. С целью оценки роли и последовательности циторедуктивной нефрэктомии в эру таргетной терапии был проведен структурированный литературный поиск для анализа рандомизированных исследований и систематических обзоров, опубликованных за период с 1 июля 2018 г. по 30 июня 2019 г. Всего найдено два рандомизированных исследования [367, 368] и описательный систематический обзор [369], включавший наряду с этими исследованиями еще 10 нерандомизированных. В рандомизированном исследовании не меньшей эффективности III фазы CARMENA, в котором сравнивали раннюю циторедуктивную нефрэктомию с последующей терапией сунитинибом и монотерапию сунитинибом, показано, что монотерапия не уступает по общей выживаемости комбинированной терапии [370]. В исследование было включено 450 пациентов с метастатическим сПКР группы промежуточного и плохого прогноза, из которых 226 рандомизировали в группу ранней циторедуктивной нефрэктомии с последующей терапией сунитинибом, а 224 – в группу монотерапии сунитинибом. Медиана количества метастазов в обеих группах равнялась двум. В обеих группах медиана/среднее распространение измеряемых очагов по критериям Response Evaluation Criteria In Solid Tumours (RECIST) 1.1 составило 140 см3, из которых 80 см3 приходилось на первичную опухоль. В исследование не удалось набрать необходимое количество пациентов (576), и независимый комитет по мониторингу данных рекомендовал управляющему комитету закрыть исследование. В анализе «намерение лечить» при медиане наблюдения 50,9 месяца медиана общей выживаемости в группе комбинированной терапии составила 13,9 месяца по сравнению с 18,4 месяца в группе монотерапии сунитинибом (ОР 0,89; 95% ДИ 0,71–1,10). Результаты были сопоставимы для обеих групп прогноза. У пациентов группы промежуточного прогноза MSKCC (n = 256) медиана общей выживаемости составила 19,0 месяца в группе нефрэктомии и 23,4 месяца в группе сунитиниба (ОР 0,92; 95% ДИ 0,60–1,24), а у пациентов группы плохого прогноза (n = 193) – 10,2 и 13,3 месяца соответственно (ОР 0,86; 95% ДИ 0,62–1,17). Не меньшая эффективность была также подтверждена в двух анализах по протоколу, в которых учитывали пациентов в группе комбинированного лечения, которым или не была выполнена нефрэктомия (n = 16), или не назначался сунитиниб (n = 40), и больных в группе монотерапии, которые не получили сунитиниб (n = 11). Медиана ВБП в популяции «намерение лечить» составила 7,2 месяца в группе циторедуктивной нефрэктомии и 8,3 месяца в группе монотерапии сунитинибом (ОР 0,82; 95% ДИ 0,67–1,00). Показатели эффективности, определяемые как контроль над заболеванием в течение 12 недель, составили 36,6% в группе комбинированного лечения и 47,9% в группе сунитиниба (p = 0,022). Следует отметить, что 38 больным в группе монотерапии в последующем была выполнена циторедуктивная нефрэктомия вследствие острых симптомов или полного или почти полного ответа. Медиана времени от рандомизации до вторичной циторедуктивной нефрэктомии составила 11,1 месяца.

В рандомизированном исследовании EORTC SURTIME показано, что последовательность

циторедуктивной нефрэктомии и сунитиниба не влияет на ВБП (ОР 0,88; 95% ДИ 0,59–1,37; p = 0,569). Поскольку в исследование набрано недостаточно пациентов, его результаты преимущественно имеют описательный характер. Однако при анализе вторичной конечной точки выявлено статистически значимое преимущество в общей выживаемости в пользу отсроченной циторедуктивной нефрэктомии в популяции «намерение лечить», с медианой общей выживаемости 32,4 месяца (14,5–65,3) по сравнению с 15,0 месяца (9,3–29,5) в группе ранней циторедуктивной нефрэктомии (ОР 0,57; 95% ДИ 0,34–0,95; p = 0,032). Вероятно, отсроченное выполнение нефрэктомии позволяет отобрать пациентов с резистентностью к системной терапии. Это подтверждают результаты исследований II фазы с одной группой [371]. Более того, по данным единственного рандомизированного исследования, с некоторой осторожностью можно сделать вывод, что отсроченная циторедуктивная нефрэктомия после сунитиниба выглядит безопасной.

Пациентам с плохим общим состоянием или мПКР группы плохого прогноза, небольшой первичной опухолью и большим объемом метастазов и/или саркоматоидной опухолью не рекомендуется выполнять циторедуктивную нефрэктомию [372]. Данная рекомендация подтверждается результатами исследования CARMENA [370].

7.3.1.1.1. Эмболизация первичной опухоли

Эмболизация позволяет контролировать симптомы, включая макрогематурию или боль в боку, у пациентов с противопоказаниями к операции или нерезектабельной опухолью [242, 243, 335] (см. рекомендации в разделе 7.1.2.2.4).

7.3.1.1.2. Резюме по данным литературы и рекомендации по местному лечению местнораспространенного/метастатического почечно-клеточного рака

Резюме по данным литературы	**УД**
У пациентов с метастатическим сПКР монотерапия сунитинибом не уступает по эффективности циторедуктивной нефрэктомии в комбинации с сунитинибом	1a
По данным анализа вторичной конечной точки, отсроченная циторедуктивная нефрэктомия после терапии сунитинибом у пациентов с сПКР группы промежуточного прогноза дает преимущество в выживаемости и позволяет отобрать пациентов с ПКР, резистентных к системной терапии	2b
Монотерапия сунитинибом не уступает по эффективности ранней циторедуктивной цистэктомии с последующей терапией сунитинибом у пациентов группы промежуточного и высокого риска по MSKCC, которым требуется системная анти-VEGF терапия	1a
Циторедуктивная нефрэктомия с одновременным удалением солитарного или единичных метастазов позволяет улучшить выживаемость и отсрочить необходимость проведения системной терапии	3
Пациентам с ПКР группы плохого прогноза (≥ 4 факторов риска) циторедуктивная нефрэктомия не показана	1a

Рекомендации	**СР**
Циторедуктивная нефрэктомия не показана пациентам с метастатическим ПКР группы плохого прогноза	Сильная
Ранняя циторедуктивная нефрэктомия не показана пациентам группы промежуточного прогноза по MSKCC с бессимптомной синхронной первичной опухолью, которым требуется системная анти-VEGF терапия	Слабая
Системная терапия без циторедуктивной нефрэктомии показана пациентам группы промежуточного прогноза по MSKCC с бессимптомной синхронной первичной опухолью, которым требуется системная анти-VEGF терапия	Слабая
Необходимо обсуждать отсроченную циторедуктивную нефрэктомию с пациентами группы промежуточного прогноза по MSKCC после анти-VEGF терапии в случае высокой эффективности и/или минимальных резидуальных очагов	Слабая
Ранняя циторедуктивная нефрэктомия показана пациентам с хорошим общим состоянием, которым не показана системная терапия	Слабая
Ранняя циторедуктивная нефрэктомия показана пациентам с олигометастатическим раком при возможности полного удаления опухоли	Слабая

7.3.2. Местное лечение метастазов при метастатическом почечно-клеточном раке

Рабочая группа провела систематический обзор местного лечения метастазов ПКР в любой из органов [373]. Виды вмешательств включали метастазэктомию, различные методики лучевой терапии и отсутствие местного лечения. В качестве критериев эффективности оценивали показатели общей, канцероспецифической и ВБП, местный контроль над симптомами и нежелательные явления. Кроме того, выполнена оценка риска систематических ошибок в исследованиях [374]. Из 2235 найденных исследований в анализ включено 16 нерандомизированных сравнительных исследований.

В восьми исследованиях представлены результаты местного лечения метастазов ПКР в различные органы [375–382]. Они включали метастазы как в один орган, так и в несколько. В трех исследованиях описано местное лечение метастазов в кости, включая позвоночник [383–385], в двух – в головной мозг [386, 387] и по одному – в печень [388], легкие [389] и поджелудочную железу [390]. В трех исследованиях [378, 380, 389] доступен только тезис. Данные были слишком разнородными для того, чтобы проводить метаанализ. Наблюдались значительные вариации типа и распределения системной терапии (цитокинов и ингибиторов VEGF), а также в методе представления результатов.

7.3.2.1. Сравнение полного и неполного удаления метастазов

Во всех восьми исследованиях [375–382] по метастазам ПКР в различных органах сравнивали полное удаление метастазов с отсутствием лечения и (или) неполным удалением. Однако в одном из исследований полную резекцию выполнили только в 45% случаев в группе резекции метастазов, которую сравнивали с группой наблюдения [382]. В исследованиях не применялись нехирургические методы лечения. В шести из восьми исследований [376–378, 380–382] показано статистически значимое увеличение медианы общей или канцероспецифической выживаемости после полной метастазэктомии (медиана общей выживаемости или канцероспецифической выживаемости составила 40,75 при диапазоне от 23 до 122 месяцев) по сравнению с неполной метастазэктомией или ее отсутствием (соответствующие показатели – 14,8 месяца при диапазоне от 8,4 до 55,5 месяца). Из двух других исследований в одном [375] не показано различий в канцероспецифической выживаемости между группами с метастазэктомией и без нее и еще в одном [379] в группе метастазэктомии медиана общей выживаемости была выше, хотя в анализе не указано значение p.

В трех исследованиях описано лечение метастазов ПКР в легкие [389], печень [388] и поджелудочную железу [390] соответственно. В исследовании по метастазам в легкие в группе метастазэктомии показана статистически значимо более высокая медиана общей выживаемости по сравнению с медикаментозным лечением (таргетная и иммунотерапия). Аналогичным образом в исследованиях по метастазам в печень и поджелудочную железу показано, что метастазэктомия дает статистически значимое преимущество по медиане общей выживаемости и пятилетней общей выживаемости.

7.3.2.2. Местное лечение метастазов почечно-клеточного рака в кости

Из трех выявленных исследований в одном сравнивали однократную дозу облучения под контролем визуализации с гипофракционированной лучевой терапией под контролем визуализации у пациентов с метастазами ПКР в кости [385]. В группе однократной дозы (≥ 24 Гр) был выше показатель трехлетней выживаемости без местного прогрессирования, что также подтверждено при регрессионном анализе Кокса. В другом исследовании сравнивали метастазэктомию/выскабливание и местную стабилизацию с отсутствием хирургического лечения одиночных метастазов ПКР в кости в различных локализациях [383]. В группе лечения выявлен более высокий показатель пятилетней канцероспецифической выживаемости.

После поправки на ранее выполненную нефрэктомию, пол и возраст многофакторный анализ подтвердил эффективность метастазэктомии/выскабливания и стабилизации. В третьем исследовании сравнивали эффективность и длительность устранения болевого синдрома после однократной стереотаксической лучевой терапии тела (SBRT) и стандартной лучевой терапии (CRT) у пациентов с метастазами ПКР в позвоночник [384]. Показатели боли, объективного ответа, времени до снижения боли и длительности устранения болевого синдрома были сопоставимы.

7.3.2.3. Местное лечение метастазов почечно-клеточного рака в головной мозг

В анализ включено два исследования по метастазам ПКР в головной мозг. В исследовании с тремя группами [386] сравнивали стереотаксическую радиохирургию (SRS), облучение всего мозга (WBRT) и их комбинацию. Каждая группа была дополнительно разделена на классы рекурсивного анализа от I до III (в I класс вошли пациенты с хорошим общим состоянием, во II – с удовлетворительным, а в III – с плохим). Показатели двухлетней общей выживаемости и внутричерепного контроля были эквивалентными в группах SRS и SRS + WBRT.

Оба метода превосходили по эффективности монотерапию WBRT в общей популяции и в анализе подгрупп. При сравнении SRS и SRS + WBRT в анализе подгрупп показана более высокая двухлетняя общая выживаемость и внутричерепной контроль для класса I в группе SRS + WBRT, с учетом результатов всего трех пациентов. В другом исследовании сравнивали фракционированную стереотаксическую радиотерапию (FSRT) и метастазэктомию + CRT или только CRT [387]. Части пациентов во всех группах проводились альтернативные хирургические и нехирургические вмешательства после первоначального лечения. Показатели одно-, двух- и трехлетней выживаемости были выше для FSRT, чем для метастазэктомии + CRT или монотерапии CRT, хотя различие не было статистически значимым. FSRT не превосходит метастазэктомию + CRT по показателям двухлетнего местного контроля.

7.3.2.4. Эмболизация метастазов

Эмболизация перед удалением метастазов в костях или позвоночнике с интенсивным кровотоком позволяет снизить интраоперационную кровопотерю [391]. У ряда пациентов с болезненными костными или паравертебральными метастазами эмболизация позволяет купировать симптомы [392] (см. рекомендации в разделе 7.1.2.2.4).

7.3.2.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по местному лечению метастазов при метастатическом почечно-клеточном раке

Резюме по данным литературы	**УД**
В обзор были включены только ретроспективные нерандомизированные сравнительные исследования, что приводит к значительному риску систематических ошибок, связанных с отсутствием рандомизации, потерей пациентов из-под наблюдения и выборочным представлением данных	3
За исключением метастазов в мозг и, возможно, кости, метастазэктомия остается по умолчанию единственным видом местного лечения для большинства локализаций	3
Результаты ретроспективных сравнительных исследований свидетельствуют о преимуществе полной метастазэктомии у пациентов с мПКР в отношении общей, канцероспецифической выживаемости и времени до системной терапии	3
Лучевая терапия метастазов в головном мозге и костях при ПКР позволяет значительно облегчить местные симптомы (например, боль)	3

Рекомендации	**СР**
Местное лечение метастазов показано пациентам с благоприятным профилем риска и операбельными метастазами или при необходимости контроля над симптомами	Слабая
Для облегчения симптомов и местного контроля при метастазах в кости или головной мозг можно предлагать стереотаксическую радиохирургию	Слабая

7.4. Системная терапия при метастатическом почечно-клеточном раке

7.4.1. Химиотерапия

Химиотерапия неэффективна в лечении ПКР, но ее можно проводить в отдельных случаях, за исключением пациентов с раком собирательных протоков и медуллярной карциномой [393].

7.4.1.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по системной терапии при местнораспространенном/метастатическом почечно-клеточном раке

Резюме по данным литературы	**УД**
У пациентов с мПКР 5-ФУ в комбинации с иммунотерапией эквивалентен по эффективности монотерапии ИФН-α	1b
Химиотерапия неэффективна при метастатическом ПКР, за исключением комбинации гемцитабина и доксорубицина при саркоматоидном и быстропрогрессирующем ПКР	3

Рекомендации	**СР**
Пациентам с мПКР химиотерапия не показана.	Сильная

7.4.2. Иммунотерапия

7.4.2.1. Интерферон-α в режиме монотерапии и в комбинации с бевацизумабом

Во всех исследованиях, в которых сравнивали таргетные препараты и монотерапию ИФН-α в качестве первой линии, показано преимущество сунитиниба, бевацизумаба в сочетании с ИФН-α и темсиролимуса [394–397]. При светлоклеточном мПКР ИФН-α вытесняется таргетной терапией.

Таблица 7.1. Модель риска Metastatic Renal Cancer Database Consortium (IMDC) [398]*

Факторы риска**	**Порог показателя**
Показатель шкалы общего состояния Карновского	< 80
Время от постановки диагноза до начала терапии	< 12 месяцев
Гемоглобин	Ниже нижней границы нормы, установленной в данной лаборатории
Кальций крови (скорректированный)	В 1,5 раза выше верхней границы нормы, установленной в данной лаборатории
Абсолютное количество нейтрофилов (нейтрофилия)	Выше верхней границы нормы
Тромбоциты (тромбоцитоз)	Выше верхней границы нормы

** В этой группе больных также широко применяется модель риска Metastatic Renal Cancer Database Consortium (IMDC) [204].*

*** Благоприятный прогноз (низкий риск), отсутствие факторов риска; промежуточный прогноз, один или два фактора риска; плохой прогноз (высокий риск), три или более факторов риска.*

7.4.2.2. Интерлейкин-2

Интерлейкин-2 (ИЛ-2) используется для лечения мПКР с 1985 г. с показателями ответа от 7 до 27% [397, 399, 400]. При болюсном введении высокодозного ИЛ-2 наблюдается полный и длительный ответ, однако его можно достигнуть при использовании комбинированной терапии ингибиторами иммунных контрольных точек с более низкой токсичностью, поэтому ИЛ-2 перестал широко применяться.

7.4.2.3. Блокада иммунных контрольных точек

7.4.2.3.1. Иммунотерапия в режиме монотерапии

Блокада иммунных контрольных точек моноклональными антителами и блокада сигналов ингибиторного рецептора программируемой смерти-1 Т-клеток (PD-1) или цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного антигена 4 (CTLA-4) для восстановления активности опухоль-специфических Т-клеток [401]. Ингибиторы иммунных контрольных точек в режиме монотерапии изучаются в рамках второй и третьей линии терапии. В исследовании III фазы, в котором сравнивали ниволумаб и эверолимус после нескольких линий анти-VEGF таргетной терапии (CheckMate 025, NCT01668784), показано увеличение общей выживаемости, более высокое качество жизни и более низкая частота нежелательных явлений 3-й или 4-й степени в группе ниволумаба [182]. У пациентов с ПКР, рефрактерным к анти-VEGF-терапии, общая выживаемость была выше в группе ниволумаба, чем в группе эверолимуса (ОР 0,73, 95% ДИ 0,57–0,93, p < 0,002), с медианой 25 и 19,6 месяца соответственно (УД: 1b). В это исследование были включены пациенты с прогрессированием ПКР после различных линий анти-VEGF-терапии, что позволяет широко экстраполировать его результаты. Исследование включало 15% больных группы плохого прогноза по шкале MSKCC. Несмотря на преимущество в общей выживаемости, в группе ниволумаба не показано различий в ВБП. При этом ВБП не выглядит достоверным критерием эффективности ингибиторов PD-1 при ПКР. В настоящее время биомаркеры PD-L1 не используются для отбора пациентов.

В литературе не опубликовано рандомизированных исследований, в которых бы оценивали монотерапию ингибиторами иммунных контрольных точек у пациентов, не получавших лечение. По данным рандомизированного исследования II фазы, в котором сравнивали атезолизумаб и сунитиниб, ОР составляет 1,19 (95% ДИ 0,82–1,71), что не оправдывает дальнейшее изучение атезолизумаба в качестве монотерапии в рамках первой линии в данной подгруппе пациентов, несмотря на высокую частоту полного ответа у больных с положительной экспрессией биомаркера [402]. В исследовании II фазы по пембролизумабу с одной группой (из исследования Keynote-427) показана высокая частота ответа (38%; до 50% у пациентов с положительной экспрессией PD-L1), но ВБП

составила 8,7 месяца (95% ДИ 6,7–12,2) [403]. На основании этих результатов и в отсутствие рандомизированных исследований III фазы не рекомендуется проводить монотерапию ингибиторами иммунных контрольных точек в рамках первой линии терапии.

7.4.2.4. Иммунотерапия/комбинированная терапия

В исследовании III фазы CheckMate 214 (NCT 02231749) показано преимущество ниволумаба и ипилумимаба над сунитинибом. Первично оцениваемой популяцией была группа промежуточного и плохого прогноза IMDC, в которой показано преимущество в общей выживаемости (ОР 0,63 95% ДИ 0,44–0,89), что привело к одобрению комбинации [404] и сдвигу парадигмы в лечении мПКР [1]. Результаты исследования CheckMate 214 подтвердили эффективность комбинации ипилимумаба и ниволумаба в отношении частоты ответа (39% в популяции «намерение излечить»), частоты полного ответа (8% в популяции «намерение излечить» при централизованном анализе) и длительности ответа по сравнению с сунитинибом. Различие в ВБП не достигло заранее определенного показателя. По данным эксплоративного анализа, общая выживаемость у пациентов с положительной экспрессией PD-L1 составила 0,45 (95% ДИ 0,29–0,41). Частота нежелательных явлений 3–4-й степени и показатели качества жизни были в пользу комбинированной иммунотерапии.

На фоне комбинированной терапии ниволумабом и ипилимумабом частота токсичности 3–5-й степени составила 15%, а летальных исходов, связанных с лечением, – 1,5%. По этой причине комбинированную иммунотерапию необходимо проводить в специализированных центрах, в которых многопрофильная команда специалистов обладает опытом назначения иммунной и поддерживающей терапии (УД: 4). Ниволумаб в комбинации с ипилимумабом не рекомендуется применять в рамках других линий терапии. В настоящее время биомаркер PD-L1 не используется для отбора пациентов на терапию.

Частое назначение стероидов создает противоречия, поэтому требуется дальнейший анализ, включая результаты из рутинной клинической практики.

В недавно обновленном анализе 32-месячных результатов показано сохранение преимущества комбинированной иммунотерапии по частоте полного ответа, оцениваемой исследователем, в 11% и ОР для общей выживаемости у пациентов группы промежуточного и плохого прогноза составило 0,66 (95% ДИ 0,54–0,80) [406]. В группе благоприятного прогноза IMDC сунитиниб продолжает быть эффективным, хотя показатели ниже, чем в более раннем анализе (ОР для общей выживаемости 1,22 (95% ДИ 0,73–2,04)). По этой причине рабочая группа по-прежнему рекомендует комбинацию ипилимумаба и ниволумаба пациентам группы промежуточного и плохого прогноза.

Недавно опубликованы результаты исследования Keynote-426 (NCT02853331), в котором сравнивали комбинированную терапию акситинибом и пембролизумабом и монотерапию сунитинибом у 861 пациента с метастатическим сПКР, которые не получали лечение [407]. Композитная первичная конечная точка включала общую выживаемость и ВБП, оцениваемые при централизованном независимом анализе в популяции «намерение излечить». Вторичными конечными точками были частота ответа и эффективность у пациентов с положительной экспрессией PD-L1. В первом промежуточном анализе при медиане наблюдения 12,8 месяца достигнуты обе первичные конечные точки. Медиана ВБП в группе пембролизумаба и акситиниба составила 15,1 месяца по сравнению с 11,1 месяца в группе сунитиниба (ОР 0,69; 95% ДИ 0,57–0,84, $p < 0,001$). Медиана общей выживаемости не была достигнута ни в одной из групп, но риск смерти в группе комбинированной терапии был ниже на 47% (ОР для общей выживаемости 0,53; 95% ДИ 0,38–0,74, $p < 0,0001$). Частота ответа также была выше в группе комбинированной терапии (59,3 и 35,7%). Эффективность не зависела от группы риска IMDC и экспрессии PD-L1. Нежелательные явления, связанные с лечением (≥ 3-й степени), развились у 63% пациентов в группе комбинированной терапии и 58% больных, получавших сунитиниб. Частота смертей, связанных с лечением, в обеих группах составила около 1%.

В рандомизированном исследовании III фазы JAVELIN оценивали 886 пациентов, получавших авелумаб в комбинации с акситинибом и монотерапию сунитинибом [408]. В нем достигнута одна из первичных конечных точек (ВБП у пациентов с положительной экспрессией PD-L1 при первом промежуточном анализе (медиана наблюдения 11,5 месяца)). ОР для ВБП и общей выживаемости в популяции «намерение излечить» составило 0,69 (95% ДИ 0,56–0,84) и 0,78 (95% ДИ 0,55–1,08) соответственно. Аналогичные данные получены для комбинации атезолизумаба и бевацизумаба. Несмотря на преимущество в ВБП перед сунитинибом у пациентов с положительной экспрессией PD-L1 при промежуточном анализе и в популяции «намерение излечить» (ОР 0,74 (95% ДИ 0,57–0,96)), различие по общей выживаемости еще не было статистически значимым (ОР 0,81 (95% ДИ 0,63–1,03)) [409]. Таким образом, пока не получены дальнейшие результаты, нельзя рекомендовать комбинированную терапию.

Таблица 7.2. Сравнение результатов исследований рекомендуется проводить с осторожностью

Исследование	n	Экспериментальная группа	Первичная конечная точка	Группа риска	ВБП Медиана (95% ДИ) ОР
KEYNOTE-426 NCT02853331 [407]	861	Пембролизумаб 200 мг в/в каждые 3 недели + акситиниб 5 мг внутрь 2 р/сут или сунитиниб 50 мг внутрь 4/2 недели	ВБП и общая выживаемость в популяции «намерение излечить» по результатам независимого централизованного анализа с ослеплением данных	IMDC Благоприятный 31% Промежуточный 56% Плохой 13% MSKCC Не оценивалась	(популяция «намерение излечить») Комбинированная терапия 15,1 (12,6–17,7) Сунитиниб 11,1 (8,7–12,5) ОР 0,69 (95% ДИ 0,57–0,84) p ≤ 0,0001
JAVELIN 101 NCT02684006 [408]	886	Авелумаб 10 мг/кг в/в каждые 2 недели + акситиниб 5 мг внутрь 2 р/сут или сунитиниб 50 мг внутрь 4/2 недели	ВБП у пациентов с экспрессией PD-L1 и общая выживаемость в популяции «намерение излечить» по результатам независимого централизованного анализа с ослеплением данных	IMDC Благоприятный 22% Промежуточный 62% Плохой 16% MSKCC Благоприятный 23% Промежуточный 66% Плохой 12%	(положительная экспрессия PD-L1) Комбинированная терапия 13,8 (11,1 – не установлена) Сунитиниб 7,2 (5,7–9,7) ОР 0,61 (95% ДИ 0,475–0,790) p < 0,0001
Immotion 151 NCT02420821 [409]	915	Атезолизумаб 1200 мг фиксированная доза в/в + бевацизумаб 15 мг/кг в/в на 1-й и 22-й дни каждого 42-дневного цикла или сунитиниб 50 мг внутрь 4/2 недели	ВБП у пациентов с экспрессией PD-L1 и общая выживаемость в популяции «намерение излечить» по результатам анализа исследователя	IMDC Не оценивалась MSKCC Благоприятный 20% Промежуточный 70% Плохой 10%	(положительная экспрессия PD-L1) Комбинированная терапия 11,2 (8,9–15,0) Сунитиниб 7,7 (6,8–9,7) ОР 0,74 (95% ДИ 0,57–0,96) p = 0,02
CheckMate 214 NCT02231749 [405, 410]	1096	Ниволумаб 3 мг/кг + ипилимумаб 1 мг/кг в/в каждые 3 недели (4 дозы), далее ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 недели или сунитиниб 50 мг внутрь 4/2 недели	ВБП и общая выживаемость у пациентов группы плохого и промежуточного прогноза по результатам независимого централизованного анализа с ослеплением данных	IMDC Благоприятный 23% Промежуточный 61% Плохой 17% MSKCC Не оценивалась	(группа промежуточного/плохого прогноза IMDC) Комбинированная терапия 11,8 (8,7–15,5) Сунитиниб 8,4 (7,0–10,8) ОР 0,82 (99,1% ДИ 0,64–1,05) p = 0,03

Хотя в данной таблице представлен полный обзор опубликованных данных, не рекомендуется проводить прямое сравнение результатов.

Пациентам, которые отказались от ниволумаба или ипилимумаба по причине токсичности, не рекомендуется повторно назначать их без рекомендаций экспертов или многопрофильной команды (УД: 1). Больным, которые не получили полные 4 дозы ипилимумаба вследствие токсичности, можно продолжить монотерапию ниволумабом при условии безопасности и эффективности (УД: 4). Продолжение комбинированной терапии ниволумабом и ипилимумабом после прогрессирования может быть целесообразным, но требует тщательного наблюдения и рекомендаций многопрофильной команды (УД: 1) [405, 410].

Пациенты, которые отказались от комбинированной терапии акситинибом и пембролизумабом из-за токсичности, связанной с иммунотерапией, могут продолжить монотерапию акситинибом после купирования нежелательных явлений (УД: 1). Лечение нежелательных явлений, включая трансаминит и диарею, требует особого внимания, поскольку они могут быть вызваны обоими препаратами. В случае развития серьезной токсичности перед повторным назначением ингибиторов иммунных контрольных точек необходимо обсудить пациента с экспертами (УД: 4). Терапия акситинибом и пембролизумабом после прогрессирования требует тщательной оценки, поскольку биологически она отличается от терапии ипилимумабом и ниволумабом до прогрессирования.

В целом рабочая группа считает, что комбинированную терапию ниволумабом и ипилимумабом или пембролизумабом и акситинибом необходимо проводить в специализированных центрах, в которых имеется опыт проведения комбинированной иммунотерапии и поддерживающей терапии в условиях многопрофильной команды (УД: 4).

7.4.2.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по иммунотерапии при метастатическом почечно-клеточном раке

Резюме по данным литературы	**УД**
ИФН-α в режиме монотерапии уступает анти-VEGF-терапии или ингибиторам mTOR при мПКР	1b
Ниволумаб превосходит эверолимус по влиянию на общую выживаемость у пациентов, у которых были неэффективны одна или две линии анти-VEGF-терапии	1b
Комбинированная терапия ниволумабом и ипилимумабом у пациентов со светлоклеточным мПКР группы промежуточного и плохого прогноза, которые не получали лечение, дает преимущество в выживаемости по сравнению с сунитинибом	1b
Комбинированная терапия пембролизумабом и акситинибом позволяет улучшить общую выживаемость и частоту объективного ответа у пациентов с метастатическим сПКР, которые не получали лечение, по сравнению с монотерапией сунитинибом, вне зависимости от группы риска IMDC	1b
В настоящее время экспрессия PD-L1 не влияет на отбор пациентов	2b
В случае развития побочных эффектов, связанных с иммунотерапией, на фоне комбинированного приема акситиниба и пембролизумаба можно продолжить монотерапию акситинибом. Повторное назначение комбинированной терапии требует обсуждения с экспертами	4
Пациенты, которые не получили четыре полных дозы ипилимумаба вследствие токсичности, могут продолжить монотерапию ниволумабом, если она считается безопасной и эффективной. Повторное назначение комбинированной терапии требует обсуждения с экспертами	4
Лечение после прогрессирования ПКР может быть целесообразным, но требует тщательного наблюдения и консультации многопрофильной команды	1b
Комбинированную терапию ниволумабом и ипилимумабом или пембролизумабом и акситинибом необходимо проводить в специализированных центрах, в которых имеется опыт проведения комбинированной иммунотерапии и поддерживающей терапии в условиях многопрофильной команды	4
Комбинация ниволумаба и ипилимумаба у неотобранных пациентов со светлоклеточным мПКР, которые не получали лечения, в популяции «намерение лечить» дает преимущество в выживаемости по сравнению с сунитинибом	2b
Поскольку экспрессия PD-L1 в опухоли была эксплоративной конечной точкой, а также вследствие небольшого числа пациентов, отсутствия данных по общей выживаемости и предварительных результатов в этой подгруппе, нельзя сделать окончательные выводы	2b
На фоне комбинированной терапии ниволумабом и ипилимумабом частота токсичности 3–5-й степени составляет 15%, а летальных исходов, связанных с лечением, – 1,5%.	1b

Рекомендации	СР
Пациентам с метастатическим сПКР, которые не получали лечение, показана комбинированная терапия пембролизумабом и акситинибом, вне зависимости от группы риска IMDC	Сильная
Пациентам с метастатическим сПКР группы промежуточного и плохого прогноза, которые не получали лечение, показана комбинированная терапия ипилимумабом и ниволумабом	Сильная
Комбинированную терапию ниволумабом и ипилимумабом необходимо проводить в специализированных центрах, в которых многопрофильная команда специалистов обладает опытом назначения иммунной и поддерживающей терапии	Слабая
Пациенты, которые не получили четыре полных дозы ипилимумаба вследствие токсичности, могут продолжить монотерапию ниволумабом, если она считается безопасной и эффективной	Слабая
В случае развития побочных эффектов, связанных с иммунотерапией, на фоне комбинированного приема акситиниба и пембролизумаба показана монотерапия акситинибом	Слабая
Лечение после прогрессирования ПКР может быть целесообразным, но требует тщательного наблюдения и консультации многопрофильной команды	Слабая
Пациентам, которые отказались от комбинированной терапии по причине токсичности, не рекомендуется повторно назначать ниволумаб или ипилимумаб без рекомендаций экспертов или многопрофильной команды	Сильная
При мПКР после одной или двух линий анти-VEGF-терапии рекомендуется применять ниволумаб	Сильная
В случае невозможности проведения или непереносимости терапии ингибиторами иммунных контрольных точек пациентам с метастатическим сПКР группы благоприятного, промежуточного и плохого прогноза показана терапия сунитинибом или пазопанибом	Сильная
В случае невозможности проведения или непереносимости терапии ингибиторами иммунных контрольных точек пациентам с метастатическим сПКР группы промежуточного и плохого прогноза, которые не получали лечение, показан кабозантиниб	Сильная*

** Хотя рекомендация основана на результатах рандомизированного исследования II фазы, кабозантиниб выглядит сопоставимым по эффективности с сунитинибом в этой популяции. Это оправдывает аналогичную рекомендацию в исключительных обстоятельствах.*

7.4.3. Таргетная терапия

При спорадическом сПКР накопление HIF из-за инактивации гена VHL приводит к избыточной экспрессии VEGF и тромбоцитарного фактора роста (ТФР), стимулирующих неоангиогенез [411–413]. Этот процесс в значительной мере способствует развитию и прогрессированию ПКР. В настоящее время доступно несколько препаратов таргетного действия, одобренных для применения при мПКР в США и Европе.

В большинстве опубликованных исследований выбирали пациентов с подтипами сПКР, вследствие чего нельзя дать обоснованные рекомендации по лечению несветлоклеточного ПКР.

В большинстве исследований, по результатам которых проводилась регистрация таргетных препаратов, пациентов стратифицировали по модели IMDC [205] (см. табл. 7.1).

Таблица 7.3. Медиана общей выживаемости и пациенты, пережившие двухлетний срок и получавшие лечение в эпоху таргетной терапии в соответствии с классификацией групп риска IMDC*, **

Модель IMDC	Пациенты**		Медиана общей выживаемости, месяцы*	Двухлетняя общая выживаемость (95% ДИ)**
	n	%		
Благоприятный	157	18	43,2	75% (65–82%)
Промежуточный	440	52	22,5	53% (46–59%)
Плохой	252	30	7,8	7% (2–16%)

** На основании [205].*
*** На основании [398].*

7.4.3.1. Ингибиторы тирозинкиназы

7.4.3.1.1. Сорафениб

Сорафениб – пероральный мультикиназный ингибитор. В исследовании сравнивали эффективность сорафениба и плацебо после прогрессирования на фоне предыдущей системной иммунотерапии или у пациентов, которым невозможно проводить иммунотерапию. В группе сорафениба была выше ВБП [414] (отношение вероятности 0,44; 95% ДИ 0,35–0,55; p < 0,01). У пациентов, вначале получавших плацебо, которые были цензурированы при переходе в группу сорафениба, отмечалось улучшение общей выживаемости [415]. В исследовании II фазы у больных, ранее не принимавших препаратов по поводу мПКР, сорафениб не превосходил по эффективности ИФН-α. Во многих рандомизированных исследованиях сорафениб использовали в качестве препарата контрольной группы при резистентности к сунитинибу, при сравнении с акситинибом, довитинибом и темсиролимусом. Ни в одном из этих исследований не выявлено улучшения выживаемости по сравнению с сорафенибом.

7.4.3.1.2. Сунитиниб

Сунитиниб – пероральный ингибитор тирозинкиназы, который обладает противоопухолевой и антиангиогенной активностью. В исследовании монотерапии сунитинибом в рамках первой линии лечения показано преимущество в ВБП перед ИФН-α. Общая выживаемость была выше у пациентов, получавших сунитиниб в течение 26,4 и 21,8 месяца, несмотря на переход между группами [417].

В исследовании EFFECT сравнивали сунитиниб 50 мг/сут (4 недели приема/2 недели перерыва) с непрерывным постоянным приемом сунитиниба 37,5 мг/сут у пациентов со светлоклеточным мПКР [418]. Медиана времени до прогрессирования при приеме 50 мг сунитиниба были выше, чем в группе 37,5 мг/сут (9,9 и 7,1 месяца). При этом между группами не выявлено различий в общей выживаемости (23,1 месяца по сравнению с 23,5 месяца, p = 0,615). Токсичность в обеих группах была сравнимой. Из-за статистически неотличимой, но более длительной медианы до прогрессирования при приеме 50 мг авторы рекомендуют использование данного режима. В случае развития токсичности используется альтернативная схема (2 недели приема /1 неделя перерыва), хотя в настоящее время отсутствуют убедительные данные в поддержку такого подхода [419, 420].

7.4.3.1.3. Пазопаниб

Пазопаниб – пероральный ингибитор ангиогенеза. В сравнительном исследовании пазопаниба и плацебо у пациентов, не получавших медикаментозного лечения, и пациентов, получавших цитокины, показано статистически значимое улучшение ВБП и ответа опухоли [421].

В исследовании не меньшей эффективности, в котором сравнивали пазопаниб и сунитиниб (COMPARZ), установлено, что пазопаниб может быть еще одним препаратом для первой линии лечения. По результатам, в группе пазопаниба показатели ВБП и общей выживаемости не уступали таковым в группе сунитиниба. У этих двух препаратов разные профили токсичности [422], при этом качество жизни лучше при приеме пазопаниба. В другом исследовании (PISCES) пациенты чаще предпочитали пазопаниб сунитинибу (70 и 22%, p < 0,05) из-за проявлений токсичности [423]. Оба исследования имеют ограничения в том, что в них сравнивали периодическую терапию (сунитиниб) и непрерывный прием препарата (пазопаниб).

7.4.3.1.4. Акситиниб

Акситиниб – пероральный селективный ингибитор VEGFR-1, -2 и -3. Акситиниб оценивали в качестве препарата второй линии терапии. В исследовании AXIS акситиниб сравнивали с сорафенибом у пациентов, у которых была неэффективной терапия цитокинами или таргетными препаратами (в основном сунитинибом) [424].

Общая медиана ВБП была выше в группе акситиниба. Различие было максимальным у пациентов, ранее получавших терапию цитокинами. В подгруппе больных, которые получали в качестве препарата первой линии сунитиниб, показатели ВБП были выше для акситиниба (4,8 и 3,4 месяца). В группе акситиниба чаще наблюдалась токсичность < 3-й степени, включая диарею (11%), артериальную гипертензию (16%) и слабость (11%). Среди всех уровней токсичности тошноту отмечали 32%, рвоту – 24% и астению – 21% пациентов. Общая выживаемость была вторичной конечной точкой в исследовании, в котором не допускался переход между группами. Окончательный анализ общей выживаемости не показал различий между акситинибом и сорафенибом [425, 426]. В рандомизированном исследовании III фазы, в котором акситиниб сравнивали с сорафенибом у пациентов со светлоклеточным мПКР, не получавших ранее терапии, медиана ВБП статистически значимо не отличалась между группами, хотя исследованию не хватило статистической мощности, что повышает вероятность ошибки II типа [427]. По результатам этого исследования акситиниб не был одобрен в качестве препарата первой линии.

7.4.3.1.5. Кабозантиниб

Кабозантиниб – пероральный ингибитор ТКИ, включая MET, VEGF и AXL. Кабозантиниб оценивали в исследовании I фазы у пациентов с ПКР, резистентным к ингибиторам VEGF и mTOR. Результаты свидетельствуют о хороших показателях объективного ответа и контроля над заболеванием [180]. На основании этих данных было проведено рандомизированное исследование III фазы, в котором сравнивали кабозантиниб и эверолимус у пациентов с сПКР, ранее получавших одну или более линий анти-VEGF-терапии (METEOR) [181, 428]. В группе кабозантиниба отмечалось увеличение ВБП по сравнению с эверолимусом у больных, у которых была неэффективна анти-VEGF-терапия (отношение вероятности 0,58, 95% ДИ 0,45–0,75) [181] (УД: 1b). Медиана общей выживаемости у пациентов с ПКР, резистентным к анти-VEGF-терапии, составила 21,4 месяца (95% ДИ 18,7 – не достижимо) в группе кабозантиниба и 16,5 месяца (95% ДИ 14,7–18,8) в группе эверолимуса. Отношение риска (ОР) летального исхода составило 0,66 (95% ДИ 0,53–0,83; p = 0,0003) [428]. У 74% пациентов, получавших кабозантиниб, развились нежелательные явления 3-й или 4-й степени по сравнению с 65% в группе эверолимуса. При появлении нежелательных явлений проводилось снижение дозы: в группе кабозантиниба ее снизили у 60% больных.

В исследовании II фазы Alliance A031203 CABOSUN, в котором сравнивали кабозантиниб и сунитиниб в рамках первой линии терапии у пациентов с ПКР группы промежуточного и плохого прогноза, показано преимущество кабозантиниба по показателям ответа и ВБП, но не общей выживаемости [429, 430]. По сравнению с сунитинибом на фоне приема кабозантиниба статистически значимо увеличилась медиана ВБП (8,2 и 5,6 месяца) и на 34% снизились показатели прогрессирования или летального исхода (скорректированное ОР 0,66; 95% ДИ 0,46–0,95, односторонний p = 0,012). Показатели объективного ответа для кабозантиниба составили 46% (95% ДИ 34–57) по сравнению с 18% для сунитиниба (95% ДИ 10–28). В обеих группах была сопоставима частота нежелательных явлений 3–4-й степени, связанных с любыми причинами. Вследствие ограничений статистического анализа в исследовании уровень доказательности данных ниже, чем для других применяемых препаратов.

7.4.3.1.6. Ленватиниб

Ленватиниб представляет собой пероральный многоцелевой ингибитор тирозинкиназ VEGFR1, VEGFR2 и VEGFR3, с ингибиторной активностью против рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR1, FGFR2, FGFR3 и FGFR4), рецептора тромбоцитарного фактора роста α (PDGFRα), перестроенного во время трансфекции (RET), и рецептора к фактору стволовых клеток (KIT). В недавно опубликованном рандомизированном исследовании II фазы сравнивали комбинацию ленватиниба с эверолимусом и монотерапию этими препаратами (результаты представлены в разделе 7.4.6.1.1.5) [431].

7.4.3.1.7. Тивозаниб

Тивозаниб представляет собой сильный и селективный ингибитор тирозинкиназ VEGFR1, VEGFR2 и VEGFR3, который сравнивали с сорафенибом в рамках первой линии таргетной терапии у пациентов с мПКР в двух рандомизированных исследованиях III фазы [432, 433]. Тивозаниб одобрен Европейским медицинским агентством для первой линии терапии мПКР. Хотя в обоих исследованиях показано преимущество в ВБП, различия в общей выживаемости отсутствовали. Учитывая применение сорафениба в контрольной группе в рамках терапии первой линии и слишком большое количество неточностей, а также принимая во внимание большой выбор привлекательных альтернативных схем, рабочая группа не может рекомендовать тивозаниб по данным показаниям.

7.4.4. Моноклональные антитела против циркулирующего VEGF

7.4.4.1. Монотерапия бевацизумабом и комбинация бевацизумаба с интерфероном-α

Бевацизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело. В двойном слепом исследовании AVOREN сравнивали бевацизумаб + ИФН-α с монотерапией ИФН-α. Общая частота ответа была выше в группе комбинированной терапии. Медиана ВБП увеличилась с 5,4 месяца в группе монотерапии ИФН-α до 10,2 месяца в группе комбинированного лечения, хотя у пациентов плохого прогноза по шкале MSKCC преимущества не наблюдалось. Медиана общей выживаемости в исследовании AVOREN, в котором допускался переход после прогрессирования, была сопоставимой в обеих группах (23,3 и 21,3 месяца) [434].

В аналогичном исследовании CALGB90206 [435, 436], в котором сравнивали эффективность бевацизумаба + ИФН-α и монотерапии ИФН-α, медиана ВБП была выше в группе комбинированной терапии, как и частота общего ответа. Общая токсичность была выше для бевацизумаба + ИФН-α, при этом значительно чаще встречались артериальная гипертензия III степени, анорексия, утомляемость и протеинурия. Бевацизумаб в режиме моно- или комбинированной терапии не рекомендуется широко применять при мПКР в связи с наличием более эффективных препаратов.

7.4.5. Ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих

7.4.5.1. Темсиролимус

Темсиролимус – пероральный специфической ингибитор mTOR [437]. Он больше не применяется как препарат первой линии.

7.4.5.2. Эверолимус

Эверолимус – пероральный ингибитор mTOR, который зарегистрирован для лечения ПКР, резистентного к анти-VEGF-терапии. В исследовании RECORD сравнивали эверолимус в комбинации с наилучшей поддерживающей терапией и плацебо в комбинации с таким же лечением у пациентов, у которых была неэффективна анти-VEGF-терапия (или у тех, кто ранее не смог перенести таргетную анти-VEGF-терапию) [438]. Медиана ВБП составила 4,0 месяца в группе эверолимуса и 1,9 месяца в группе плацебо [438].

Рабочая группа по ПКР считает, что даже в отсутствие убедительных данных эверолимус является целесообразным вариантом лечения в случае непереносимости или неэффективности иммунотерапии или анти-VEGF-терапии (УД: 4). В недавно опубликованном исследовании II фазы получены перспективные результаты при добавлении ленватиниба.

7.4.6. Стратегии лечения

7.4.6.1. Лечение пациентов со светлоклеточным метастатическим почечно-клеточным раком, ранее не получавших лечения

Комбинация пембролизумаба и акситиниба, а также ниволумаба и ипилимумаба является стандартом лечения всех пациентов группы промежуточного и плохого риска IMDC (рис. 7.1). По этой причине монотерапия ингибиторами ТКИ в рамках первой линии мПКР утратила свое значение. Сунитиниб, пазопаниб и кабозантиниб остаются привлекательными вариантами в случае недоступности или непереносимости ингибиторов иммунных контрольных точек в группе промежуточного и плохого риска IMDC (рис. 7.1).

7.4.6.1.1. Выбор последовательности таргетной терапии

При мПКР описано последовательное назначение таргетных препаратов, которое позволяет улучшить результаты лечения [181, 182, 431]. Пембролизумаб в комбинации с акситинибом и ниволумаб в комбинации с ипилимумабом представляют собой новый стандарт первой линии терапии. Влияние ингибиторов иммунных контрольных точек в рамках первой линии терапии на эффективность последующего лечения неизвестно. В настоящее время отсутствуют результаты рандомизированных исследований пациентов с ПКР, резистентным к комбинации ниволумаба и пембролизумаба или комбинации пембролизумаба и акситиниба; опубликованы только данные когортных исследований [439]. Хотя проведены проспективные исследования кабозантиниба и акситиниба у пациентов с прогрессированием ПКР на фоне иммунной терапии, в них не оценивалась отдельно иммунотерапия в рамках первой линии; несмотря на проведенный анализ подгрупп, в них было недостаточно пациентов, чтобы сделать убедительные выводы [181, 440].

В ретроспективных исследованиях по ингибиторам ТКИ при прогрессировании ПКР на фоне комбинированной иммунной терапии первой линии имеются значительные ограничения. Хотя при комплексной оценке показана некоторая активность, в настоящее время нельзя рекомендовать какой-либо из ингибиторов ТКИ вместо другого после комбинированной иммунотерапии или комбинации иммунотерапии и анти-VEGF-терапии (рис. 7.2). В случае прогрессирования ПКР на фоне комбинации акситиниба и пембролизумаба рекомендуется поменять ингибитор ТКИ на кабозантиниб или другой ингибитор ТКИ, который ранее не применялся.

Рабочая группа не рекомендует использовать ингибиторы mTOR, кроме случаев, когда противопоказана анти-VEGF-терапия, которая обладает более высокой эффективностью при мПКР [441]. В настоящее время не определен выбор препаратов для третьей линии терапии после терапии ингибиторами иммунных контрольных точек и последующей анти-VEFG-терапии. Рабочая группа рекомендует использовать другие препараты, одобренные при ПКР, резистентном к анти-VEGF-терапии, за исключением повторного назначения ингибиторов иммунных контрольных точек. Кабозантиниб является единственным препаратом, для которого показано преимущество в выживаемости в рандомизированном исследовании III фазы при ПКР, резистентном к анти-VEGF-терапии, и его назначение остается приоритетным [424]. Акситиниб положительно влияет на ВБП при ПКР, резистентном к анти-VEGF-терапии. Сорафениб и эверолимус уступают по эффективности другим препаратам при ПКР, резистентном к анти-VEGF-терапии, и не являются препаратами выбора [441]. Комбинация ленватиниба с эверолимусом превосходит по эффективности монотерапию эверолимусом, получила одобрение EMA к применению на основании результатов рандомизированного исследования II фазы

и представляет собой хорошую альтернативу [443]. По результатам исследования, в которое также были включены пациенты, получавшие ингибиторы иммунных контрольных точек, при ПКР, резистентном к анти-VEGF-терапии, тивозаниб превосходит сорафениб по ВБП [442].

7.4.6.2. Несветлоклеточный почечно-клеточный рак

К настоящему времени не проводилось исследований III фазы по лечению пациентов с несветлоклеточным ПКР. Программы расширенного доступа и анализы в подгруппах исследований ПКР свидетельствуют о более низкой эффективности таргетных препаратов, чем у пациентов с сПКР. В исследованиях таргетной терапии при несветлоклеточном ПКР оценивали темсиролимус, эверолимус, сорафениб и сунитиниб [396, 443–445].

Наиболее распространенным подтипом несветлоклеточного типа рака является папиллярный ПКР 1-го и 2-го типа, но для этого подтипа недостает проспективных рандомизированных исследований. Есть небольшое количество данных в одногрупповых исследованиях по сунитинибу и эверолимусу [445–448]. В исследовании обоих типов папиллярного ПКР, для лечения которого использовался эверолимус (RAPTOR) [448], медиана ВБП в популяции предложенного лечения составила 3,7 месяца, а общая выживаемость – 21,0 месяца.

Однако рандомизированное исследование II фазы, в котором сравнивали эверолимус и сунитиниб (ESPN) у 73 пациентов с несветлоклеточным мПКР (27 больных с пПКР) с возможностью перехода между группами, было прекращено после анализа целесообразности в отношении ВБП и общей выживаемости [449]. Окончательные результаты исследования представлены на ежегодном конгрессе Американского общества клинической онкологии 2014 г., и они показали статистически незначимую тенденцию в пользу сунитиниба (6,1 и 4,1 месяца). На основании систематического обзора, который включал анализ подгрупп исследований ESPN, RECORD-3 и другого исследования II фазы (ASPEN), сунитиниб и эверолимус остаются вариантами в этой группе пациентов, с предпочтением сунитиниба [7, 139, 450]. Если это возможно, пациентов с несветлоклеточным мПКР необходимо лечить в рамках клинических исследований. В исследовании II фазы с одной группой показана эффективность пембролизумаба (n = 165; частота объективного ответа 24%, ВБП 4,1 месяца (95% ДИ 2,8–5,6 месяца); однолетняя общая выживаемость 72%) [403]. Однако учитывая высокую потребность в пембролизумабе, его можно не использовать по данному показанию.

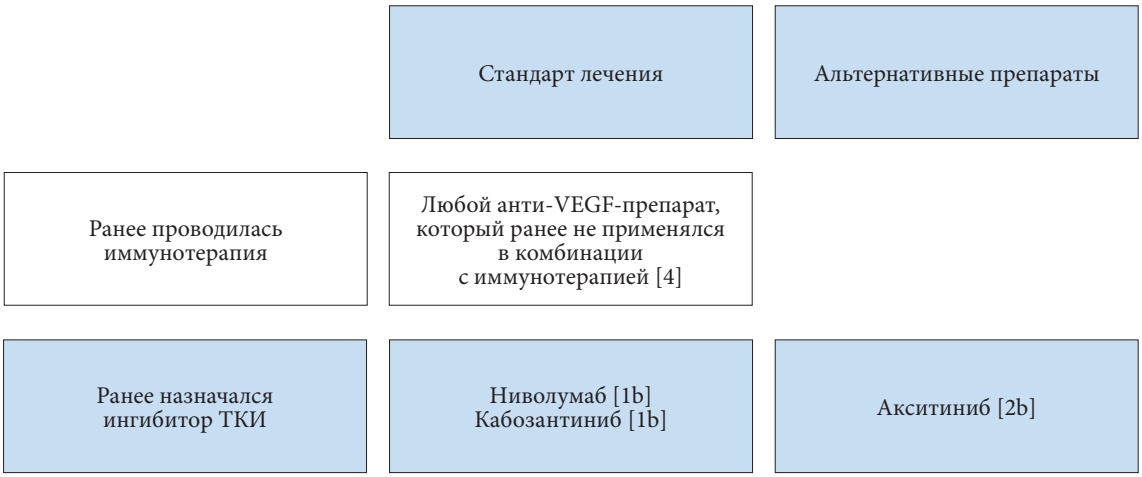
При анализе подгрупп показаны впечатляющие результаты для ингибиторов PD-L1 в комбинации с анти-CTLA4- или анти-VEGF-терапией при опухолях почки с саркоматоидными характеристиками. Вместо анти-VEGF-терапии в режиме монотерапии можно рекомендовать комбинацию бевацизумаба/атезолизумаба, ипилимумаба/ниволумаба, акситиниба/пембролизумаба и авелумаба/акситиниба. Эти варианты терапии дают значительное преимущество в общей выживаемости перед сунитинибом и превосходят анти-VEGF-терапию.

Рак собирательных канальцев устойчив к системной терапии. К настоящему времени опубликованы только серии наблюдений по различным вариантам лечения, вследствие чего нельзя дать убедительные рекомендации до тех пор, пока не будут получены данные международных реестров (RARECARE) или результаты клинических исследований.

	Стандарт лечения	Альтернативные препараты у пациентов в случае недоступности или непереносимости ингибиторов контрольных иммунных точек
Группа благоприятного прогноза	Пембролизумаб/акситиниб [1b]	Сунитиниб [1b] Пазопаниб* [1b]
Группа промежуточного и плохого прогноза	Пембролизумаб/акситиниб [1b] Ипилимумаб/ниволумаб [1b]	Кабозантиниб Сунитиниб [1b] Пазопаниб* [1b]

** Пазопаниб показан только в группе промежуточного прогноза.*
[1b] = основано на одном рандомизированном контролируемом исследовании III фазы.
[2a] = основано на одном рандомизированном контролируемом исследовании II фазы.

Рис. 7.1. Обновленные рекомендации по терапии первой линии у пациентов со светлоклеточным мПКР



[1b] = основано на одном рандомизированном контролируемом исследовании III фазы.
[2b] = анализ подгрупп рандомизированного контролируемого исследования III фазы.
[4] = мнение экспертов.

Рис. 7.2. Рекомендации по последующим линиям терапии

7.4.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по системной терапии метастатического почечно-клеточного рака

Резюме по данным литературы	**УД**
Комбинированная терапия ингибиторами иммунных контрольных точек вытеснила монотерапию анти-VEGF-препаратами	1b
Пазопаниб не уступает по эффективности сунитинибу в первой линии терапии мПКР.	1b
Тивозаниб одобрен к применению EMA, но, согласно опубликованным данным, он уступает по эффективности другим препаратам в рамках первой линии терапии	3
После первой линии комбинированной терапии на основе ингибиторов PD-L1 рекомендуется проводить монотерапию анти-VEGF-препаратами. Следует избегать повторного назначения уже использованных ранее препаратов	3
Кабозантиниб и ниволумаб в режиме монотерапии превосходят эверолимус по ВБП у пациентов, ранее получавших одну и более линий анти-VEGF-терапии	1b
Эверолимус продлевает ВБП по сравнению с плацебо у пациентов, которые получали анти-VEGF-терапию. Он не должен широко применяться раньше, чем в третьей линии терапии	1b
Ингибиторы mTOR и анти-VEGF-препараты имеют ограниченную эффективность при несветлоклеточном ПКР. Сунитиниб статистически незначимо превосходит эверолимус по онкологическим результатам	2a
Ленватиниб в комбинации с эверолимусом несколько превосходит монотерапию эверолимусом по ВБП при неэффективности анти-VEGF-терапии. Его роль после терапии ингибиторами иммунных контрольных точек не определена. Учитывая отсутствие убедительных данных, дать рекомендации по его применению не представляется возможным	2a

Рекомендации	**СР**
Ниволумаб или кабозантиниб показаны при метастатическом сПКР, резистентном к анти-VEGF-терапии у пациентов, не получавших ингибиторы иммунных контрольных точек	Сильная
Для терапии третьей линии показано последовательное назначение препаратов, не применявшихся в рамках второй линии терапии	Слабая
Пациентам с ПКР, резистентным к комбинации ниволумаба и ипилимумаба, в рамках второй линии терапии показана анти-VEGF-терапия	Слабая
При метастатическом сПКР после анти-VEGF-терапии рекомендуется кабозантиниб	Сильная

7.5. Рецидив почечно-клеточного рака

Местный рецидив может развиваться в зоне операции после радикальной нефрэктомии, резекции почки и фокальной терапии, включая РЧА, или развиваться за пределами почки после радикальной нефрэктомии или резекции.

Показатели рецидива после резекции почки по поводу ПКР стадии pT1 составляют 1,8–2,2% [451, 452]. Несмотря на то что влияние положительного хирургического края на клинический прогноз по-прежнему не определено [287, 452, 453], предпочтительным вариантом является повторное хирургическое лечение во избежание риска рецидива опухоли.

Частота интраренальных и регионарных рецидивов после термальной абляции или криотерапии достигает 14% [454]. При интраренальном рецидиве обычно рекомендуется повторная абляция опухоли, однако к настоящему времени неизвестно, какое из спасительных вмешательств является наиболее эффективной альтернативой нефрэктомии.

В большинстве исследований, посвященных онкологической эффективности хирургического лечения рецидива, не использовалось классическое определение «местный рецидив» после радикальной нефрэктомии, резекции почки и термальной абляции, включающее рост опухоли в истинном почечном ложе. Вместо этого к местному рецидиву также относили рецидив опухоли в почечной вене, ипсилатеральном надпочечнике или регионарных ЛУ. Изолированный рост опухоли в истинном почечном ложе встречается редко. Рецидив опухоли в регионарных ЛУ или ипсилатеральном надпочечнике может относиться к метастазам (см. раздел 7.3).

В литературе опубликованы исключительно ретроспективные исследования или исследования без группы сравнения, посвященные эффективности и частоте применения различных методов лечения при рецидиве ПКР. В исследовании, включавшем 2945 пациентов, которым проводилась нефрэктомия, авторы диагностировали 54 рецидива в почечной ямке, включая изолированные метастазы в ипсилатеральный надпочечник и ЛУ [455]. В другом исследовании выявлено 33 местных рецидива в когорте из 2502 пациентов после хирургического лечения, что подтверждает его эффективность по сравнению с консервативными подходами (наблюдение, медикаментозная терапия). В серии 1955 пациентов с ПКР клинической стадии T1, которым проводилась резекция почки, у 95 больных (4,9%) было повышение стадии до pT3a, что свидетельствует о высоком риске местного и внутрипочечного рецидива и снижения выживаемости [456]. Эти данные подтверждены в анализе базы данных SEER, в котором показано повышение стадии до pT3a со снижением канцероспецифической выживаемости у 4,2% больных со стадией cT1a и 9,5% со стадией cT1b [457].

В заключение, ограниченные данные свидетельствуют о том, что у отдельных пациентов оперативное лечение по поводу местного рецидива обеспечивает длительный контроль. Поскольку местный рецидив развивается в ранние сроки, с медианой интервала 10–20 месяцев после лечения первичной опухоли [458], рекомендуется риск-адаптированная схема наблюдения (см. раздел 8 «Наблюдение»).

Неблагоприятные прогностические факторы включают короткий интервал (< 3–12 месяцев) между лечением первичной опухоли и развитием рецидива [459], саркоматоидные характеристики опухоли и положительный хирургический край [455]. Если полное удаление очага технически невозможно из-за сопутствующих заболеваний (особенно в сочетании с неблагоприятными характеристиками опухоли), рекомендуется паллиативное лечение, включая лучевую терапию для купирования боли и/или профилактики местных осложнений (см. разделы 7.3 и 7.4).

7.5.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по местнораспространенному/метастатическому почечно-клеточному раку

Резюме по данным литературы	**УД**
Изолированный рецидив в почечном ложе встречается редко	3
Хирургическое лечение местного рецидива у пациентов без неблагоприятных характеристик, включая саркоматоидную дифференцировку или медиану интервала после лечения первичной опухоли < 12 месяцев, дает длительный местный контроль	3
В большинстве случаев местный рецидив развивается в течение первых двух лет после лечения первичной опухоли. Для ранней диагностики рекомендуется риск-адаптированная схема	3

Рекомендации	**СР**
При местном рецидиве и операбельности опухоли показано хирургическое лечение	Слабая

8. Наблюдение после лечения почечно-клеточного рака

8.1. Введение

Динамическое наблюдение после хирургического лечения позволяет оценить или выявить:

- послеоперационные осложнения;
- функцию почек;
- местный рецидив;
- рецидив в контралатеральной почке;
- появление метастазов.

В настоящее время не достигнуто консенсуса по наблюдению после лечения ПКР, и в литературе нет данных о том, что раннее выявление рецидивов улучшает выживаемость по сравнению с поздним. Интенсивное рентгенологическое обследование не является необходимым для всех пациентов. Однако наблюдение имеет важное значение для того, чтобы увеличить объем информации по ПКР, и урологи должны проводить его и записывать время, прошедшее до наступления рецидива или развития метастазов. Результаты хирургического лечения опухолей стадии T1a и низкой степени злокачественности почти всегда очень хорошие. Поэтому целесообразно выбирать схему наблюдения в зависимости от риска рецидива и метастазирования. Хотя рандомизированные исследования не проводились, опубликованы результаты крупных исследований, в которых изучали прогностические факторы, с длительным периодом наблюдения [25, 460, 461] (УД: 4). Структурированное наблюдение дает преимущество в общей выживаемости по сравнению с контрольной группой [462].

Недавно предложен индивидуализированный, основанный на риске подход к наблюдению пациентов с ПКР. Авторы использовали модель конкурирующих рисков, которая включала возраст, морфологическую стадию, локализацию рецидива и сопутствующие заболевания, чтобы рассчитать, не превышает ли риск летального исхода по другим причинам риск смерти от рецидива ПКР [463]. Например, при низкой стадии заболевания, но показателе индекса Чарльсона > 2 баллов риск летального исхода по другим причинам превышает риск смерти от местного рецидива уже через месяц после операции, вне зависимости от возраста. Консорциум базы данных RECUR, созданной рабочей группой, собирает аналогичные данные с целью создать группу сравнения для составления рекомендаций. Предварительные результаты поддерживают риск-адаптированный подход. В ближайшем будущем генетический профиль позволит пересмотреть существующие прогностические шкалы. Внешняя валидация в базах исследований по адъювантной терапии выглядит перспективной [8, 464].

Функцию почек оценивают путем определения уровня креатинина и рассчитанной СКФ. При нарушении функции почек до или после операции необходимо в течение длительного времени повторно определять показатель СКФ. Функцию почек [465, 466] и неонкологическую выживаемость [208, 209, 467] можно оптимизировать путем выполнения резекции почки всегда, когда это возможно, при опухолях стадии T1 и T2 [468] (УД: 3). Местный рецидив после резекции почки встречается редко, но важно выявлять его на ранней стадии, поскольку хирургическое лечение является наиболее эффективным [469, 470]. Рецидив в контралатеральной почке также встречается редко (1–2%) и может развиваться в отдаленные сроки (медиана 5–6 лет) и быть связан с положительным хирургическим краем, мультифокальным ростом и высокой степенью злокачественности [471] (УД: 3). Основной целью наблюдения является раннее выявление метастазов или местного рецидива. В случае метастазирования расширенный рост опухоли может препятствовать удалению, которое считается стандартным методом при резецируемых и предпочтительно одиночных очагах. Кроме того, ранняя диагностика рецидива повышает эффективность системной терапии при небольшом объеме опухолевых очагов.

8.2. Каким образом, кого и когда обследовать?

- Рентгенография органов грудной клетки и УЗИ имеют низкую чувствительность в выявлении небольших метастазов. По данным сравнительных исследований с гистологическим подтверждением, рентгенография уступает по чувствительности КТ [472–474].
- Эти методы не рекомендуются для наблюдения [475].
- При наличии опухолей низкого риска следует адаптировать интервалы наблюдения с учетом лучевой нагрузки и пользы. Для уменьшения лучевой нагрузки можно использовать МРТ (кроме исследования органов грудной клетки).
- При промежуточном или высоком риске рецидива методом выбора является КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза.

- Наблюдение должно включать клиническую оценку функции почек и сердечно-сосудистых факторов риска.
- При наблюдении пациентов с ПКР не рекомендуется использовать позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) и ПЭТ-КТ, а также остеосцинтиграфию, учитывая их ограниченную специфичность и чувствительность.
- У пациентов с СКФ > 20 мл/мин и ХБП риск острой почечной недостаточности после введения контраста практически равен нулю [476].

В настоящее время сохраняются противоречия по оптимальной длительности наблюдения. В настоящее время сохраняются противоречия по оптимальной длительности наблюдения. Ряд специалистов возражают, что использование методов визуализации после 5 лет экономически неэффективно; однако поздние метастазы с большей вероятностью являются одиночными, и в таких случаях требуется более агрессивное лечение. Кроме того, при развитии опухоли в контралатеральной почке можно проводить органосохраняющие вмешательства, если образование диагностировано на ранней стадии. При размере опухоли менее 4 см после резекции почки и радикальной нефрэктомии наблюдается сопоставимая частота рецидивов во время наблюдения [477] (УД: 3). Ряд авторов [194, 196, 478, 479] разработали балльные системы и номограммы для количественного определения вероятности риска рецидива, метастазов и последующей смерти пациента. Эти системы сравнивались и проходили валидацию [480] (УД: 2). С учетом прогностических факторов предложено несколько режимов наблюдения в зависимости от стадии заболевания [481, 482], но в них не включены методы аблации. Послеоперационные номограммы позволяют оценить вероятность пятилетней выживаемости без рецидива [191]. Совсем недавно опубликована и прошла валидацию дооперационная прогностическая модель, основанная на возрасте, симптомах и стадии TNM [200] (УД: 3).

В настоящее время необходим алгоритм наблюдения пациентов с ПКР, в котором бы учитывалась не только группа риска, но также и эффективность проведенного лечения (табл. 8.1). Эти прогностические системы можно использовать для адаптации схемы наблюдения в соответствии с предполагаемым риском рецидива. Номограммы являются наиболее эффективным способом определения группы плохого прогноза.

Результаты исследований по адъювантной терапии, как правило, основаны на интегрированной системе стадирования Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе (UISS), что делает ее наиболее часто применяемой и валидированной системой [360, 483].

Таблица 8.1. Предлагаемый алгоритм наблюдения после лечения ПКР с учетом профиля риска и эффективности лечения (на основании мнения экспертов (УД: 4))

Профиль риска	6 месяцев	1 год	2 года	3 года	Более 3 лет
Низкий	УЗИ	КТ	УЗИ	КТ	КТ 1 раз в 2 года; информировать, что риск рецидива составляет около 10%
Промежуточный/ высокий	КТ	КТ	КТ	КТ	КТ 1 раз в 2 года

Примечание. КТ – компьютерная томография органов грудной клетки и органов брюшной полости; в качестве альтернативы показана магнитно-резонансная томография органов брюшной полости; УЗИ – ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек и почечного ложа.

8.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по наблюдению после радикальной нефрэктомии, резекции почки или аблации почечно-клеточного рака

Резюме по данным литературы	УД
Целью наблюдения является выявление местного рецидива или метастазирования на той стадии, когда эффективно хирургическое вмешательство	4
Риск рецидива выше после резекции почки по поводу ПКР размером > 7 см, а также при положительном хирургическом крае	3
У пациентов, которым проводится наблюдение, общая выживаемость выше, чем у больных, которые не наблюдаются	3
Повторное выполнение КТ не влияет на функцию почек у пациентов с ХБП	3

Рекомендации	СР
Наблюдение после лечения ПКР основано на риске рецидива	Сильная
При выполнении резекции почки при более крупных опухолях (> 7 см) или положительном хирургическом крае наблюдение должно быть более интенсивным	Слабая
Стратификация по риску основана на доступных системах классификации, включая интегрированную шкалу оценки риска Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе (http://urology.ucla.edu/body.cfm?id=443)	Сильная

8.4. Исследовательские приоритеты

В настоящее время имеется явная потребность в исследованиях для определения того, может ли наблюдение оптимизировать выживаемость пациентов. Необходимо получить дополнительную информацию, в какой момент времени контрольное обследование имеет наибольшие шансы выявить рецидив. Для определения риска развития рецидива с течением времени следует оценивать прогностические маркеры во время операции.

9. Литература (представлена в конце издания)

10. Конфликт интересов

Все члены группы по составлению клинических рекомендаций по почечно-клеточному раку предоставили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация доступна на сайте Европейской ассоциации урологов: http://www.uroweb.org/guidelines/. Данные рекомендации были созданы при финансовой поддержке ЕАУ. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. ЕАУ – некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций ЕАУ не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.

11. Информация по цитированию

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

Ссылка на полную версию рекомендаций оформляется следующим образом:
EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress, Amsterdam, the Netherlands, 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.

Если требуется издатель и/или местоположение:
EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/

Ссылки на отдельные рекомендации оформляются следующим образом:
Имена авторов. Название источника. Тип публикации. ISBN. Издатель и его местоположение, год.

Клинические рекомендации по раку яичка

M.P. Laguna (председатель), P. Albers, F. Algaba, C. Bokemeyer, J.L. Boormans, S. Fischer, K. Fizazi, H. Gremmels (адвокат пациентов), R. Leão, D. Nicol,

N. Nicolai, J. Oldenburg, T. Tandstad

Помощники в составлении рекомендаций:
Mayor de Castro, Ch. Fankhauser, F. Janisch, T. Muilwijk

Рентгенолог-консультант: Y. Jain

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: М.И. Волкова

© Европейская ассоциация урологов, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ 5
   - 1.1. Цели и задачи 5
   - 1.2. Состав рабочей группы 5
   - 1.3. Доступные публикации 5
   - 1.4. История публикаций и резюме по изменениям 5
     - 1.4.1. История публикаций 5
     - 1.4.2. Резюме по изменениям 5
2. МЕТОДЫ 6
   - 2.1. Рецензирование 6
   - 2.2. Будущие цели 6
3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ 7
   - 3.1. Эпидемиология 7
   - 3.2. Морфологическая классификация 7
4. СТАДИРОВАНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ 8
   - 4.1. Стадирование 8
   - 4.2. Прогностические группы UICC 9
   - 4.3. Классификация Международной объединенной группы по герминогенным опухолям (International Germ Cell Cancer Collaborative Group, IGCCCG) 10
5. ДИАГНОСТИКА 11
   - 5.1. Физикальное исследование 11
   - 5.2. Методы визуализации 11
     - 5.2.1. Ультразвуковое исследование 11
     - 5.2.2. Компьютерная томография (КТ) 11
     - 5.2.3. Магнитно-резонансная томография (МРТ) 12
     - 5.2.4. Позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой 12
     - 5.2.5. Остеосцинтиграфия 12
   - 5.3. Опухолевые маркеры 12
     - 5.3.1. Дооперационный уровень маркеров 12
     - 5.3.2. Опухолевые маркеры после орхифуникулэктомии 13
   - 5.4. Хирургическая ревизия паховой области и орхифуникулэктомия 13
     - 5.4.1. Орхифуникулэктомия 13
     - 5.4.2. Органосохраняющие операции 13
     - 5.4.3. Установка протеза яичка 13
     - 5.4.4. Биопсия контралатерального яичка 13
   - 5.5. Морфологическое исследование яичка 14
   - 5.6. Скрининг 16
   - 5.7. Влияние на фертильность и связанные с ней проблемы 16
   - 5.8. Рекомендации по диагностике и стадированию рака яичка 16
6. ПРОГНОЗ 17
   - 6.1. Факторы риска системного рецидива при НГОЯ клинической стадии I 17
7. ЛЕЧЕНИЕ 17
   - 7.1. Герминогенные опухоли яичка 17
     - 7.1.1. Внутрипротоковая герминогенная неоплазия неклассифицированного типа 17

7.1.2. Семинома стадии I 18
7.1.2.1. Наблюдение 18
7.1.2.2. Адъювантная химиотерапия 18
7.1.2.3. Адъювантная лучевая терапия 18
7.1.2.4. Различное лечение в зависимости от риска 19
7.2.1.5. Рекомендации по лечению семиномы стадии I 19
7.1.3. Несеминомные герминогенные опухоли яичка стадии I 19
7.1.3.1. Наблюдение 19
7.1.3.2. Адъювантная химиотерапия 20
7.1.3.3. Забрюшинная лимфаденэктомия 20
7.1.3.4. Различное лечение в зависимости от риска 21
7.1.3.5. Тератома и опухоли соматического типа 21
7.1.3.6. Рекомендации по лечению несеминомных герминогенных опухолей яичка стадии I 21
7.1.3.7. Различное лечение опухолей яичка клинической стадии I в зависимости от наличия сосудистой инвазии 21
7.2. Метастатические герминогенные опухоли 22
7.2.1. Клиническая стадия IS co (стабильно) повышенным уровнем опухолевых маркеров 22
7.2.2. Метастатические опухоли небольшого объема (стадии IIA/B) 23
7.2.2.1. Семинома стадии IIA/B 23
7.2.2.2. Несеминомные опухоли стадии IIA/B 24
7.2.3. Диссеминированные опухоли большого объема (стадии IIC и III) 25
7.2.3.1. Первичная химиотерапия 25
7.3. Оценка эффективности терапии и последующее лечение 27
7.3.1. Оценка эффективности терапии 27
7.3.2. Удаление резидуальной опухоли 27
7.3.2.1. Семинома 27
7.3.2.2. Несеминомные герминогенные опухоли яичка 28
7.3.3. Время хирургического лечения при рецидиве в нескольких локализациях 28
7.3.3.1. Качество и объем операции 28
7.3.3.2. Спасительная хирургия и хирургия «отчаяния» 29
7.3.3.3. Консолидирующая химиотерапия после хирургического удаления резидуальной опухоли 29
7.3.4. Химиотерапия при рецидивах и рефрактерной болезни 29
7.3.5. Второй рецидив 31
7.3.5.1. Поздние рецидивы (возникающие через два года и более после проведения терапии первой линии) 31
7.3.6. Лечение больных с метастазами в головной мозг 31
7.3.6.1. Рекомендации по лечению метастатических герминогенных опухолей 32
8. НАБЛЮДЕНИЕ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ 32
8.1. Обоснование наблюдения 32
8.2. Минимальные рекомендации по наблюдению 33
8.3. Качество жизни и отдаленные осложнения после излечения рака яичка 34
8.3.1. Развитие второго рака 34
8.3.2. Лейкемия 35
8.3.3. Инфекционные осложнения 35
8.3.4. Легочные осложнения 35
8.3.5. Сердечно-сосудистая смертность 35
8.3.6. Феномен Рейно 36
8.3.7. Нейротоксичность 36
8.3.8. Когнитивные функции 36
8.3.9. Ототоксичность 37

8.3.10. Нефротоксичность 37
8.3.11. Гипогонадизм 37
8.3.12. Усталость 37
8.3.13. Качество жизни 38

9. СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧКА 38

9.1. Классификация 38
9.1.1. Эпидемиология и прогноз 38

9.2. Опухоли из клеток Лейдига 39
9.2.1. Эпидемиология 39
9.2.2. Патологическая анатомия опухолей из клеток Лейдига 39
9.2.3. Диагностика 39

9.3. Опухоли из клеток Сертоли 40
9.3.1. Эпидемиология 40
9.3.2. Патоморфология опухолей из клеток Сертоли 40
9.3.2.1. Классификация 40
9.3.3. Диагностика 40

9.4. Лечение опухолей из клеток Лейдига и Сертоли 41

9.5. Гранулезоклеточные опухоли 41

9.6. Текома/ксантоматозная текаклеточная фиброма 41

9.7. Другие опухоли стромы полового тяжа/гонадной стромы 41

9.8. Опухоли из герминогенных клеток и клеток гонадной стромы/стромы полового тяжа (гонадобластомы) 42

9.9. Редкие опухоли яичка 42
9.9.1. Эпителиальные опухоли яичникового типа 42
9.9.2. Опухоли выносящих канальцев и сети яичка 42
9.9.3. Опухоли неспецифической стромы (доброкачественные и злокачественные) 42

10. ЛИТЕРАТУРА (представлена в конце издания) 42

11. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ 42

12. ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ 42

1. Введение

1.1. Цели и задачи

Целью настоящих рекомендаций является представление современных данных по диагностике и лечению пациентов с раком яичка. Он составляет 5% урологических опухолей и преимущественно поражает молодых мужчин. В рекомендациях освещаются герминогенные опухоли яичка (ГОЯ) и опухоли стромы полового тяжа, или гонадной стромы.

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

1.2. Состав рабочей группы

Рабочая группа Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) по раку яичка состоит из многопрофильной команды экспертов, включая уролога, онколога, специалиста по лучевой терапии (ЛТ) и морфолога. Члены рабочей группы выбраны на основании их опыта, чтобы представлять специалистов, занимающихся лечением пациентов с подозрением на рак яичка. Все эксперты, которые принимали участие в создании документа, направили заявление о возможном конфликте интересов, которое можно посмотреть на сайте ЕАУ: http://www.uroweb.org/guideline/testicular-cancer/.

1.3. Доступные публикации

Доступны краткие рекомендации как в печатном виде, так и в различных версиях для мобильных устройств на базе iOS и Android. Это сокращенные версии, которые требуют обращения к полному тексту рекомендаций. Опубликован ряд научных статей, а также несколько переводов всех версий рекомендаций по раку яичка. Все документы доступны на сайте ЕАУ: http://www.uroweb.org/guideline/testicular-cancer/.

1.4. История публикаций и резюме по изменениям

1.4.1. История публикаций

Первые рекомендации ЕАУ по раку яичка были опубликованы в 2001 г. С 2008 г. рекомендации включают отдельный раздел по стромальным опухолям яичка. Настоящее печатное издание представляет собой ограниченное обновление рекомендаций 2019 г. В научном журнале ЕАУ European Urology опубликованы обзорные статьи, последняя из которых датируется 2015 г. [1].

1.4.2. Резюме по изменениям

В клинических рекомендациях 2020 г. по раку яичка добавлены новые ссылки. Основные обновления в настоящих рекомендациях:

- Включена таблица по минимальному набору критериев, указываемых в морфологическом отчете по опухолям яичка.
- Из текста удалены ссылки на публикации низкого качества (анализ базы данных SEER по эпидемиологии, ретроспективные исследования по позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) с фтордезоксиглюкозой (ФДГ) и невалидированным прогностическим моделям). Как и в предыдущей версии рекомендаций, в раздел по второму рецидиву включен ряд небольших исследований II фазы, поскольку этому редкому клиническому сценарию посвящено мало работ.
- Некоторые старые исследования заменены более новыми публикациями.
- Включено несколько важных статей, опубликованных в течение нескольких месяцев после завершения литературного поиска.
- В рекомендациях перефразированы и пересмотрены текст и таблицы.
- Рабочая группа обращает внимание, что опубликована новая классификация Международной объединенной группы по герминогенным опухолям (IGCCCG) для метастатических опухолей. В ней более точно проводится стратификация пациентов с метастатическим раком яичка по сравнению с классификацией 1997 г., использованной в настоящих рекомендациях. Однако до декабря 2019 г. не было ни одной рецензируемой статьи или внешней валидации новой классификации. Как только появятся данные публикации, классификация будет включена в следующее обновление рекомендаций.
- Специалист по лучевой диагностике пересмотрел рекомендации по визуализации органов брюшной полости и грудной клетки при диагностике и стадировании..

2. Методы

В разделе по ГОЯ посредством структурированного литературного поиска найдены, сопоставлены и оценены новые и клинически значимые данные. Проведен анализ литературы с обновлением по всему тексту. Поиск был ограничен исследованиями высокого уровня доказательности (систематические обзоры и метаанализы, рандомизированные контролируемые исследования и проспективные нерандомизированные сравнительные исследования), опубликованными на английском языке с июня 2018 г. по апрель 2019 г., и включал публикации, посвященные стромальным опухолям. Поиск проводился в базе данных Pubmed, Ovid, EMBASE и центральном реестре контролируемых исследований и базе данных Кокрейновских систематических обзоров. После дедубликации найдено и проанализировано 1256 статей, из которых 54 включены в обновление настоящих рекомендаций. Поисковая стратегия опубликована по адресу: http://uroweb.org/guideline/testicular-cancer/?type=appendices-publications

Для каждой рекомендации в онлайн-режиме заполняется форма для определения силы, с учетом ряда основных элементов, на основании модифицированной методологии GRADE [2, 3]. Сила рекомендаций определяется с учетом следующих основных элементов:

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

Эти основные элементы стали основой, которую рабочая группа использует для определения силы каждой рекомендации. Она в свою очередь описана терминами «сильная» или «слабая» [5]. Сила каждой рекомендации определяется балансом между желательными и нежелательными последствиями альтернативных стратегий, качеством данных (включая точность критериев) и природой и вариабельностью ценностей и предпочтений пациентов. С целью консультирования таблицы опубликованы онлайн.

Дополнительную информацию по методологии можно найти в общем разделе «Методология» настоящего печатного издания или в онлайн-версии на сайте ЕАУ: http://www.uroweb.org/guideline/. По указанному адресу также можно просмотреть список ассоциаций, которые оказали поддержку в составлении рекомендаций ЕАУ.

2.1. Рецензирование

Настоящий документ прошел рецензирование перед публикацией в 2015 г. Рекомендации 2020 г. будут прорецензированы после публикации, а комментарии рецензентов станут основой для версии 2021 г.

2.2. Будущие цели

- В рекомендации 2021 г. будет включен новый раздел «Инцидентальные опухоли яичка».
- Глава 8 «Наблюдение после радикального лечения» будет пересмотрена с привлечением в этот процесс пациентов.
- В главу 9 «Стромальные опухоли яичка» будут добавлены рекомендации.
- Рабочая группа проанализирует систематический обзор по теме «Качество оказания помощи при раке яичка». Основным исследовательским вопросом станет изучение качества оказания помощи пациентам, которым проводится забрюшинная лимфодиссекция после химиотерапии.
- Исследование прогностических факторов по индивидуальным данным пациентов, посвященное значению морфологических факторов при семиноме яичка клинической стадии I у пациентов, которым проводится активное наблюдение, одобрено комитетом отдела по рекомендациям. В исследовании участвуют 5 международных центров. Анализ данных и результаты ожидаются к 2021 г.

3. Эпидемиология, этиология и патогенез

3.1. Эпидемиология

Доля опухолей яичка составляет 1% в структуре общей онкологической заболеваемости среди мужчин и 5% от всех опухолей мочеполовой системы. В западных странах регистрируется 3–10 новых случаев заболевания в год на 100 тыс. мужского населения [6]. За последние десятилетия наблюдается четкая тенденция к росту заболеваемости опухолями яичка, особенно в развитых странах [7, 8]. Двустороннее поражение яичек на момент постановки диагноза наблюдается только в 1–2% случаев. ГОЯ составляют 90–95% всех опухолей [6]. Пик заболеваемости отмечается на третьем десятке жизни для несеминомных герминогенных опухолей яичка (НГОЯ) и смешанных ГОЯ и четвертом – для чистой семиномы.

У пациентов с опухолями яичка описаны определенные генетические изменения. При всех гистологических типах герминогенных опухолей отмечен специфический генетический маркер (изохромосома короткого плеча хромосомы 12 – i(12p)) [9]. Такие же изменения выявлены и при внутрипротоковой герминогенной неоплазии неклассифицированного типа (ВГННТ). В 66% случаев при ВГННТ яичка обнаруживаются альтерации в локусе p53 [10], и недавно описана связь между генетическим полиморфизмом в гене, кодирующем опухоль-супрессорный белок PTEN, и риском ГОЯ [11]. Причиной возникновения ТИН и герминогенных опухолей, вероятно, являются нарушения в плюрипотентной программе развития эмбриональных герминогенных клеток (эти нарушения можно идентифицировать по наличию в клетках специфических маркеров, таких как M2A, C-KIT и OCT4/NANOG). В исследованиях геномных ассоциаций выявлен ряд полиморфизмов одного нуклеотида, связанных с повышенным риском развития ВГННТ, в частности в хромосоме 15q21.3 [12]. При этом в современных геномных исследованиях не обнаружено важных отдельных генов предрасположенности к ВГННТ с высокой пенетрантностью [13]. Отмечено совпадение механизма развития семиномы и эмбрионального рака, что продемонстрировано при изучении генной экспрессии и выявлением мРНК альфа-фетопротеина (АФП) при некоторых атипичных семиномах [14, 15].

К эпидемиологическим факторам риска развития опухолей яичка относятся компоненты синдрома тестикулярной дисгенезии (крипторхизм, гипоспадия, нарушение сперматогенеза, проявляющееся субфертильностью или бесплодием) [16, 17], опухоли яичка в анамнезе у родственников первой линии, наличие контралатеральной опухоли или ВГННТ [9, 16, 18–22].

3.2. Морфологическая классификация

Ниже приведена рекомендуемая морфологическая классификация, которая основана на обновлении классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016 г. [23].

1. **Герминогенные опухоли:**
   - производные внутрипротоковой герминогенной неоплазии неклассифицированного типа (ВГННТ).
2. **Опухоли, развивающиеся из внутрипротоковой герминогенной неоплазии неклассифицированного типа:**
   - семинома;
   - эмбриональная карцинома;
   - опухоль желточного мешка, постпубертатный тип;
   - трофобластные опухоли;
   - тератома, постпубертатный тип;
   - тератома со злокачественным вторичным компонентом;
   - смешанные герминогенные опухоли.
3. **Герминогенные опухоли, не связанные с внутрипротоковой герминогенной неоплазией неклассифицированного типа:**
   - сперматоцитарная опухоль;
   - опухоль желточного мешка, препубертатный тип;
   - смешанные герминогенные опухоли, препубертатный тип.
4. **Опухоли стромы полового тяжа/гонадные стромальные опухоли:**
   - опухоли из клеток Лейдига:
     - злокачественные опухоли из клеток Лейдига;
   - опухоли из клеток Сертоли:
     - злокачественные опухоли из клеток Сертоли;
     - крупноклеточная кальцифицирующая опухоль из клеток Сертоли;
     - внутриканальцевая крупноклеточная гиалинизирующая неоплазия из клеток Сертоли;

- гранулезоклеточные опухоли:
  - взрослого типа;
  - ювенильного типа;
- опухоли группы теком-фибром;
- другие опухоли стромы полового тяжа/гонадные стромальные опухоли:
  - смешанные;
  - неклассифицированные;
- опухоли, содержащие герминогенные клетки и клетки стромы полового тяжа:
  - гонадобластома.

5. Редкие неспецифические стромальные опухоли:

- яичниковые эпителиальные опухоли;
- опухоли собирательных протоков и сети яичка:
  - аденома;
  - карцинома;
- опухоли паратестикулярных структур:
  - аденоматоидная опухоль;
  - мезотелиома (эпителиоидная, двухфазная);
  - опухоли придатка;
- цистаденома придатка;
- папиллярная цистаденома;
- аденокарцинома придатка;
- мезенхимальные опухоли семенного канатика и поддерживающих структур яичка.

4. Стадирование и классификация

4.1. Стадирование

Таблица 4.1. Классификация TNM рака яичка (Международный противораковый союз (UICC), 2016 г., 8-е издание [24])

pT	**первичная опухоль**[1] pTX – pTX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли (см. примечание 1) pT0 – первичная опухоль не определяется (например, рубец в яичке по данным гистологического исследования) pTis – внутрипротоковая герминогенная неоплазия неклассифицированного типа (ВГННТ) pT1 – опухоль не выходит за пределы яичка и его придатка, без инвазии в кровеносные и лимфатические сосуды; опухоль может врастать в белочную оболочку яичка, но не во влагалищную оболочку* pT2 – опухоль не выходит за пределы яичка и его придатка, с инвазией в кровеносные или лимфатические сосуды или прорастает белочную оболочку яичка и врастает во влагалищную оболочку** pT3 – опухоль распространяется на семенной канатик с сосудистой/лимфатической инвазией или без нее** pT4 – опухоль распространяется на мошонку с сосудистой/лимфатической инвазией или без нее
N	**регионарные лимфатические узлы (клиническая оценка)** NX – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов N1 – имеются метастазы в одном или нескольких лимфатических узлах размером до 2 см в наибольшем измерении N2 – имеются метастазы в одном или нескольких лимфатических узлах размером от 2 до 5 см в наибольшем измерении или распространение опухоли за пределы узла N3 – имеются метастазы в одном или нескольких лимфатических узлах размером более 5 см в наибольшем измерении
pN	**регионарные лимфатические узлы (патоморфологическая оценка)** pNX – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов pN0 – метастазы в регионарных лимфатических узлах отсутствуют pN1 – имеются метастазы размером до 2 см в наибольшем измерении с поражением до 5 узлов pN2 – имеются метастазы размером от 2 до 5 см в наибольшем измерении, метастазы размером до 5 см с поражением более 5 узлов или распространение опухоли за пределы узла pN3 – метастазы в лимфатическом узле размером более 5 см в наибольшем измерении

M	**отдаленные метастазы** MX – недостаточно данных для оценки наличия отдаленных метастазов M0 – нет признаков наличия отдаленных метастазов M1 – имеются отдаленные метастазы** M1a – метастатическое поражение нерегионарных лимфатических узлов или легких M1b – отдаленные метастазы в других органах		
S	**сывороточные опухолевые маркеры** SX – исследование уровня маркеров крови недоступно или не проводилось S0 – уровень маркеров соответствует норме		
	ЛДГ, Ед/л	**ХГЧ, мМЕ/мл**	**АФП, нг/мл**
S1	<1,5× N и	<5000 и	<1000
S2	1,5–10× N или	5000–50000 или	1000–10000
S3	>10× N или	>50000 или	>10000

N – верхняя граница нормы уровня ЛДГ.
** В классификации AJCC стадия T1 разделена на стадии T1a и T1b в зависимости от размера менее и более 3 см [25].*
*** В 8-м издании классификации AJCC инвазия мягких тканей ворот яичка относится к стадии pT2, а поражение семенного канатика без прямого врастания – к стадии pM1 [25].*
1 Кроме стадии pTis и pT4, когда радикальная орхифуникулэктомия не обязательна для стадирования процесса, степень распространения опухоли определяется после операции; см. pT. В других случаях стадию TX устанавливают, если не проводилась радикальная орхиэктомия.

4.2. Прогностические группы UICC

Согласно классификации TNM 2016 г., предложены следующие прогностические группы.

Таблица 4.2. Прогностические группы рака яичка (классификация UICC, 8-е издание) [24]

Группировка по стадиям

Стадия 0	pTis	N0	M0	SX
Стадия I	pT1-T4	N0	M0	SX
Стадия IA	pT1	N0	M0	S0
Стадия IB	pT2-pT4	N0	M0	S0
Стадия IS	Любая pT/TX	N0	M0	S1-3
Стадия II	Любая pT/TX	N1-N3	M0	SX
Стадия IIA	Любая pT/TX	N1	M0	S0
	Любая pT/TX	N1	M0	S1
Стадия IIB	Любая pT/TX	N2	M0	S0
	Любая pT/TX	N2	M0	S1
Стадия IIC	Любая pT/TX	N3	M0	S0
	Любая pT/TX	N3	M0	S1
Стадия III	Любая pT/TX	Любая N	M1a	SX
Стадия IIIA	Любая pT/TX	Любая N	M1a	S0
	Любая pT/TX	Любая N	M1a	S1
Стадия IIIB	Любая pT/TX	N1-3	M0	S2
	Любая pT/TX	Любая N	M1a	S2
Стадия IIIC	Любая pT/TX	N1-3	M0	S3
	Любая pT/TX	Любая N	M1a	S3
	Любая pT/TX	Любая N	M1b	Любая S

Стадия IA: у пациента имеется первичная опухоль, ограниченная яичком и его придатком, без микроскопических признаков сосудистой или лимфатической инвазии, без метастазов при клиническом и рентгенологическом обследовании, с нормальными уровнями опухолевых маркеров после орхифуникулэктомии. Снижение уровня опухолевых маркеров у пациентов с клинической стадией I следует прослеживать до их нормализации.

Стадия IB: пациенты имеют локально более распространенную опухоль, но без признаков метастатической болезни.

Стадия IS: пациенты имеют стабильно повышенные (и обычно растущие) уровни опухолевых маркеров после орхифуникулэктомии, что свидетельствует в пользу субклинической метастатической болезни (или, возможно, наличия ГОЯ во втором яичке).

В крупных популяционных исследованиях, проведенных в развитых странах, у 75–80% пациентов с семиномой и 55–64% больных с НГОЯ диагностирована стадия I [26, 27]. Истинная стадия IS (стабильно повышенный или растущий уровень опухолевых маркеров после орхифуникулэктомии) обнаруживается примерно у 5% пациентов с НГОЯ [26].

4.3. Классификация Международной объединенной группы по герминогенным опухолям (International Germ Cell Cancer Collaborative Group, IGCCCG)

В 1997 г. IGCCCG разработала прогностическую классификацию метастатических опухолей яичка, основанную на выявлении некоторых независимых клинических факторов плохого прогноза. Для разделения пациентов на группы хорошего, умеренного и плохого прогноза в ней учитываются гистологическая структура опухоли, локализация первичной опухоли, метастазов и уровень маркеров в крови до ХТ (табл. 4.3) [28].

Таблица 4.3. Классификация метастатических герминогенных опухолей Международной объединенной группы по герминогенным опухолям (IGCCCG), основанная на прогностических факторах [26]*

Группа хорошего прогноза	
Несеминомные опухоли (56 % случаев) Пятилетняя безрецидивная выживаемость 89% Пятилетняя общая выживаемость 92%	*Все перечисленные критерии:* • локализация первичной опухоли в яичке или забрюшинно • отсутствие нелегочных висцеральных метастазов • АФП < 1000 нг/мл • ХГЧ < 5000 МЕ/л (1000 нг/мл) • ЛДГ< 1,5 × ВГН*
Семинома (90 % случаев) Пятилетняя безрецидивная выживаемость 82% Пятилетняя общая выживаемость 86%	*Все перечисленные критерии:* • любая локализация первичной опухоли • отсутствие нелегочных висцеральных метастазов • нормальный уровень АФП • любой уровень ХГЧ • любой уровень ЛДГ
Группа умеренного прогноза	
Несеминомные опухоли (28 % случаев) Пятилетняя безрецидивная выживаемость 75% Пятилетняя общая выживаемость 80%	*Все перечисленные критерии:* • локализация первичной опухоли в яичке или забрюшинно • отсутствие нелегочных висцеральных метастазов • АФП 1000–10 000 нг/мл, либо • ХГЧ 5000–50 000 МЕ/л, либо • ЛДГ 1,5–10 × ВГН*
Семинома (10 % случаев) Пятилетняя безрецидивная выживаемость 67% Пятилетняя общая выживаемость 72%	*Любой из следующих критериев:* • любая локализация первичной опухоли • наличие нелегочных висцеральных метастазов • нормальный уровень АФП • любой уровень ХГЧ • любой уровень ЛДГ
Группа плохого прогноза	
Несеминомные опухоли (16 % случаев) Пятилетняя безрецидивная выживаемость 41% Пятилетняя общая выживаемость 48%	*Любой из следующих критериев:* • локализация первичной опухоли в средостении • наличие нелегочных висцеральных метастазов АФП > 10 000 нг/мл, либо • ХГЧ > 50 000 МЕ/л (10 000 нг/мл), либо • ЛДГ > 10 × ВГН*
Семинома	Пациенты с семиномой в группу плохого прогноза не включаются

** Уровень опухолевых маркеров необходимо оценивать в день проведения ХТ.*
** ВГН – верхняя граница нормы.*
** β-ХГЧ – бета-субъединица хорионического гонадотропина.*

5. Диагностика

5.1. Физикальное исследование

Опухоли яичка, как правило, диагностируются пациентом при появлении безболезненного одностороннего образования в мошонке или случайно определяются на УЗИ. Только 27% пациентов с опухолями яичка могут ощущать локальную боль [29, 30], что может быть причиной поздней диагностики. У 1% больных с гинекомастией выявляются ГОЯ или опухоли стромы полового тяжа/гонадные стромальные опухоли яичка [31], а боль в спине или в боку появляется в 11% случаев [30]. При подозрении на опухоль яичка всегда следует проводить общий осмотр, чтобы не пропустить возможные отдаленные метастазы (надключичные) или пальпируемое образование в брюшной полости.

5.2. Методы визуализации

5.2.1. Ультразвуковое исследование

Для подтверждения опухоли яичка даже при наличии явных клинических признаков необходимо использовать высокочастотный ультразвуковой датчик (>10 МГц) [30, 32].

УЗИ органов мошонки позволяет:

- (1) определить локализацию образования – внутри или вне яичка;
- (2) определить объем и анатомическую локализацию опухоли;
- (3) исследовать контралатеральное яичко, чтобы исключить другие образования и определить факторы риска ВГННТ (см. раздел 5.4.4).

УЗИ мошонки нужно выполнять всем молодым мужчинам без пальпируемых образований в яичках, но с наличием забрюшинных или висцеральных образований, повышенным уровнем β-ХГЧ или АФП или мужчинам, консультирующимся по поводу проблем с фертильностью [30, 32–34].

В небольших когортных исследованиях изучали различные режимы УЗИ (серошкальный, динамическое контрастирование, эластографию в режиме реального времени и эластографию сдвиговой волной), чтобы дифференцировать доброкачественные и злокачественные образования [35–38]. К настоящему времени получены предварительные результаты, которых недостаточно, чтобы дать убедительные рекомендации.

5.2.2. Компьютерная томография (КТ)

КТ – самый чувствительный метод оценки состояния органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза [39]. КТ с контрастным усилением рекомендуется всем пациентам для стадирования перед орхиэктомией, но ее можно выполнить после морфологического подтверждения злокачественной опухоли.

Необходимо описывать три размера метастазов или как минимум наибольший аксиальный размер. В систематическом обзоре показано, что медианы чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности, а также точность КТ органов брюшной полости составляют 66,7% (диапазон 37–100%), 95,2% (диапазон 58–100%), 87,4% (60–100%), 73,4% (67–100%) и 83% (диапазон 71–100%) соответственно [39].

При увеличении размеров лимфоузлов снижается чувствительность и увеличивается специфичность исследования. При размере лимфоузлов ≥ 10 мм объединенная чувствительность снижается до 37%, а специфичность повышается до 100%. При размере лимфоузлов ≥ 4 мм объединенная чувствительность составляет 93%, специфичность – 58% [39]. При использовании порогового размера лимфоузлов забрюшинного пространства по короткой оси 10 мм показаны высокая специфичность (97%), умеренная чувствительность (59%) и частота ложноотрицательных результатов 20% [40]. При оценке лимфоузлов небольшого или пограничного размера необходимо учитывать характер метастазирования рака яичка.

Роль КТ органов грудной клетки оценивали в трех исследованиях, включенных в систематический обзор, проведенный Pierorazio и соавт. [39]. Медианы чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности и точности составили 100% (диапазон 95–100%), 92,7% (диапазон 89–97%), 67,7% (диапазон 25–84%), 100% (диапазон 99–100%) и 93% (диапазон 91–97%) соответственно. КТ органов грудной клетки превосходит по чувствительности обзорную рентгенографию, но уступает ей по специфичности. Кроме того, следует учитывать возможные негативные последствия КТ органов грудной клетки при семиноме низкой стадии [39].

Пациентам с неопределенными образованиями забрюшинного пространства или грудной клетки (< 2 см, сомнения по стадии I) при нормальном уровне опухолевых маркеров рекомендуется провести повторное стадирование, прежде чем начинать лечение.

КТ головного мозга с болюсным усилением показана больным с НГОЯ, множественными метастазами в легких и плохим прогнозом по классификации IGCCCG (например, уровень β-ХГЧ > 5000 МЕ/л) или наличием клинических симптомов [41].

5.2.3. Магнитно-резонансная томография (МРТ)

Магнитно-резонансная томография (МРТ) обладает более высокой чувствительностью и специфичностью по сравнению с УЗИ в диагностике опухолей яичка, но ее высокая стоимость не оправдывает обязательного использования для постановки диагноза [42–44]. МРТ позволяет дифференцировать интра- и экстратестикулярные образования, при которых клинических данных и УЗИ недостаточно для установки диагноза [42, 43].

МРТ имеет сопоставимую чувствительность с КТ с контрастным усилением в выявлении увеличенных забрюшинных лимфоузлов [39, 45]. В вышеуказанном систематическом обзоре представлено всего одно исследование, в котором чувствительность МРТ для стадирования составила 78–96% у трех радиологов [39]. МРТ дает больше артефактов и не должна проводиться на рутинной основе. Если КТ противопоказана из-за аллергии на йодсодержащие контрастные вещества, можно определить размер лимфоузлов на КТ без контраста. В настоящее время отсутствуют показания для рутинного использования МРТ для стадирования рака яичка.

МРТ играет важную роль в выявлении метастазов в головной мозг. Хотя КТ с контрастом и МРТ являются основными методами диагностики, МРТ намного превосходит КТ по чувствительности, хотя требует определенного опыта [39, 46, 47]. При отсутствии публикаций, в которых бы сравнивали точность выявления метастазов в головной мозг при КТ с контрастом и МРТ, можно экстраполировать данные по метастазам других опухолей. Таким образом, если КТ с контрастным усилением недоступна или ее невозможно выполнить (например, при аллергии), для исключения метастазов в головной мозг показана МРТ [46].

Пациентам с характерными симптомами или при неубедительных данных КТ рекомендуется выполнить МРТ позвоночника [47].

5.2.4. Позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой

К настоящему времени не получено данных о пользе ФДГ-ПЭТ для первичного стадирования и наблюдения рака яичка [39, 48–50].

Метод рекомендован только для обследования больных семиномой с резидуальными образованиями после ХТ размером более 3 см для оценки метаболической активности [51], но не ранее чем через 8 недель после окончания ХТ. Отрицательная прогностическая ценность при активной опухоли составляет > 90% [52, 53], однако положительная прогностическая ценность варьирует от 23 до 69% [52–54]. Таким образом, при положительном результате ФДГ-ПЭТ вероятность резидуальной семиномы составляет 20%, но часто встречаются ложноположительные результаты (до 80% образований представлены некротическими массами) [52, 54]. Учитывая низкую положительную прогностическую ценность (некроз, фиброз, воспаление и доброкачественные опухоли также приводят к накоплению ФДГ), рекомендуется проявлять осторожность в назначении терапии на основании положительного результата ПЭТ/КТ с ФДГ [54].

5.2.5. Остеосцинтиграфия

К настоящему времени не получено данных о пользе остеосцинтиграфии для стадирования рака яичка.

5.3. Опухолевые маркеры

5.3.1. Дооперационный уровень маркеров

Уровень АФП, β-ХГЧ и ЛДГ необходимо определять до и после орхифуникулэктомии с целью прогнозирования гистологического типа и вероятности наличия рака яичка [55]. АФП повышен у 50–70%, β-ХГЧ – у 40–60% пациентов с НГОЯ. Увеличение уровня одного или двух маркеров наблюдается примерно в 90% случаев НГОЯ [29, 56]. У 30% пациентов уровень β-ХГЧ повышен на момент диагностики семиномы или увеличивается при наблюдении [55]. В целом уровень маркеров имеет низкую чувствительность и высокую частоту ложноположительных результатов, а нормальный уровень маркеров не исключает диагноза герминогенной опухоли [56]. ЛДГ является менее специфическим маркером, его концентрация пропорциональна объему опухоли. Его уровень может быть повышенным у 80% пациентов с распространенным раком яичка [56].

Недавно появился интерес к миРНК как потенциально новому биомаркеру для диагностики рака яичка. Согласно предварительным данным, некоторые анализы микроРНК имеют более

высокую диагностическую точность в диагностике резидуальной и рецидивной ГОЯ, чем стандартные маркеры [57–60]. Перед использованием миРНК в рутинной клинической практике необходимо решить вопрос стандартизации лаборатории и доступности тестов.

5.3.2. Опухолевые маркеры после орхифуникулэктомии

Для прогностической стратификации используют уровень АФП, -ХГЧ и ЛДГ после орхифуникулэктомии [28]. Поскольку средние периоды полувыведения АФП и -ХГЧ составляют 5–7 дней и 2–3 дня соответственно, нормализация уровня может занимать несколько недель [55, 56]. Сохранение повышенного уровня опухолевых маркеров после орхифуникулэктомии может свидетельствовать в пользу метастатической болезни, однако нормализация их уровня после удаления первичной опухоли не исключает наличия метастазов. Концентрация маркеров при метастатическом раке перед началом ХТ важна для последующей стратификации риска [28].

С целью выявления рецидива при рутинном наблюдении необходимо использовать опухолевые маркеры, хотя точная схема не определена [61].

Согласно предварительным результатам, миРНК позволяет диагностировать метастазы рака яичка после орхиэктомии. Необходимо провести дальнейшие исследования, чтобы подтвердить значение метода в выявлении небольших метастазов [59, 62, 63].

5.4. Хирургическая ревизия паховой области и орхифуникулэктомия

5.4.1. Орхифуникулэктомия

Орхифуникулэктомия, включая пересечение и перевязку семенного канатика непосредственно у внутреннего пахового кольца, остается стандартом лечения пациентов с опухолями яичка.

5.4.2. Органосохраняющие операции

У пациентов с единственным яичком можно рассматривать органосохраняющую операцию, зачастую с целью сохранения фертильности и гормональной функции. Органосохраняющую операцию можно выполнить только при условии проведения исследования замороженных срезов, которое обладает высокой достоверностью и согласованностью с результатами патоморфологического исследования [64, 65]. Однако необходимо предупреждать пациентов о необходимости выполнения орхиэктомии в случае ошибочного результата исследования замороженных срезов. Также следует их информировать об отсутствии убедительных данных по онкологической безопасности резекции яичка при злокачественных опухолях [66].

В случае небольших опухолей или образований неопределенного характера при нормальном уровне маркеров показана резекция яичка, если она технически выполнима, чтобы избежать избыточного лечения потенциально доброкачественных образований и сохранить функцию яичка. В настоящее время отсутствуют данные о пороговом размере образований яичка, которые можно безопасно наблюдать. Необходимо информировать пациентов и помнить о том, что злокачественная опухоль может иметь размер менее 1 см [67, 68], поэтому следует обязательно проводить морфологическое исследование.

5.4.3. Установка протеза яичка

Перед одно- или двусторонней орхифуникулэктомией можно предложить пациенту установку протезов яичка [69]. Протезы можно установить вторым этапом или во время орхифуникулэктомии, без повышения риска осложнений, включая инфекционные [70].

5.4.4. Биопсия контралатерального яичка

Для исключения ВГННТ предложено выполнять биопсию контралатерального яичка [71].

Несмотря на то что в некоторых странах биопсия второго яичка является общепринятой практикой [72], низкая частота встречаемости ВГННТ и контралатеральных метахронных опухолей яичка (до 9 и 2,5% соответственно) [73, 74], осложнения лечения ВГННТ и тот факт, что большинство метахронных опухолей выявляются на ранних стадиях, ставят под сомнение целесообразность выполнения рутинной биопсии контралатерального яичка всем пациентам [75, 76]. С пациентами группы высокого риска по контралатеральной ВГННТ (размер яичка < 12 см^3 и/или крипторхизм в анамнезе) следует обсуждать риски и преимущества биопсии второго яичка. Пациентам старше 40 лет при отсутствии факторов риска не рекомендуется выполнять биопсию контралатерального яичка [77–79]. Следует информировать больных о том, что опухоль может возникнуть и при отрицательном результате биопсии [80]. Двойная биопсия яичка является предпочтительной [79].

5.5. Морфологическое исследование яичка

Рекомендации по описанию и проведению морфологического исследования опухолей яичка основаны на рекомендациях Международного общества урологической патологии (ISUP) [81–84].

Обязательные патоморфологические требования:

- макроскопические особенности: сторона, размер яичка, максимальный размер опухоли, макроскопические особенности придатка, семенного канатика и влагалищной оболочки;
- приготовление гистологических препаратов: срезы яичка площадью 1 см2, которые выполняются через каждый сантиметр максимального диаметра опухоли, включая макроскопически нормальную паренхиму (если таковая присутствует), белочную оболочку и придаток, с отбором подозрительных участков. При размере опухоли < 20 мм ее необходимо исследовать полностью;
- исследование по крайней мере одного проксимального (основание) и одного дистального среза семенного канатика, а также всех подозрительных в отношении опухолевого поражения участков. Срезы семенного канатика необходимо брать до срезов опухоли, чтобы избежать попадания опухолевых клеток;
- микроскопические особенности и постановка диагноза: определяется гистологический тип опухоли (указываются отдельные компоненты согласно классификации ВОЗ 2016 г. и их процентное содержание в опухоли) [81]: – наличие или отсутствие перитуморальной венозной или лимфатической инвазии; – наличие или отсутствие ВГННТ в паренхиме вне опухоли; – в случае инвазии сети яичка следует дифференцировать педжетоидный опухолевый рост и истинную инвазию в строму [82];

Если микроскопические данные не соответствуют изменению опухолевых маркеров, необходимо взять дополнительные срезы;

- категория pT по классификации TNM 2016 г. [24]. При мультифокальной семиноме для определения стадии pT используют самый крупный очаг.

В сомнительных случаях рекомендуются следующие иммуногистохимические маркеры:

- при семиноме: CD-117 (c-kit), OCT ¾, Sall 4, PLAP;
- при ВГННТ: CD-117 (c-kit), OCT ¾, Sall 4, PLAP;
- синцитиотрофобласт: β-ХГЧ;
- эмбриональная карцинома: CD30;
- опухоль желточного мешка: глипикан 3;
- опухоли стромы полового тяжа: ингибин, кальретинин.

Чтобы обеспечить последовательный и точный сбор данных, проводить клинические исследования и улучшить качество оказания помощи, Международная группа по описанию злокачественных опухолей (International Collaboration on Cancer Reporting) разработала критерии для проведения морфологического исследования. Критерии для опухолей яичка основаны на обновленной классификации ВОЗ 2016 г. по урологическим опухолям, рекомендациях ISUP и стадировании согласно 8-му изданию классификации AJCC [84].

Критерии включают элементы, оцениваемые экспертами как «обязательные» и «рекомендованные» (необязательные), которые по возможности следует включать в протокол, но они не валидированы или не используются на рутинной основе [84]. В таблице 5.5 представлены критерии для морфологического описания рака яичка.

Таблица 5.5. Рекомендованные критерии для морфологического описания опухоли яичка (модифицировано из рекомендаций International Collaboration on Cancer Reporting [84])

Критерий	Обязательный	Рекомендованный	Содержание	Примечание
Клиническая информация		+	• Не представлена • Рак яичка в анамнезе • Ранее проводимое лечение • Другое	Описать каждый пункт
Уровень опухолевых маркеров крови		+	• Не представлен • В пределах нормы или • Указать используемые опухолевые маркеры • Указать уровень маркеров • Указать дату выполнения анализа	Отметить все, что применимо Уровень опухолевых маркеров крови: ЛДГ (МЕ/л), АФП (нг/л), β-ХГЧ (МЕ/л)

Хирургическое лечение	+		• Не представлено • Резекция яичка • Радикальная орхиэктомия • Другое	Указать сторону для резекции яичка или радикальной орхиэктомии Указать другое
Очаговость опухоли	+		• Нельзя оценить • Неопределенная • Один очаг • Несколько очагов	Если в препарате несколько очагов, указать их количество
Максимальный размер опухоли	+		• Нельзя оценить • Самый большой размер опухоли (мм) • Размер дополнительных очагов опухоли*	Указать как минимум самый большой размер опухоли Предпочтительно указать 3 размера*
Макроскопическая степень инвазии	+		• Нельзя оценить • Ограничена пределами яичка • Инвазия в придаток • Инвазия во влагалищную оболочку • Инвазия в структуры ворот яичка • Инвазия в семенной канатик • Инвазия в мошонку • Другое	Отметить все, что применимо Указать, если другое
Описание подготовки срезов		+		Перечислить на обратной стороне или отдельно с указанием характера и локализации всех блоков ткани
Гистологический тип опухоли	+		• ГОЯ: тип и пропорция • Другой	• Используйте классификацию ВОЗ (2016) • Указать, если другое
Микроскопическая степень инвазии	+		• Сеть яичка стромального/интерстициального типа • Придаток • Жировая клетчатка ворот яичка • Белочная оболочка* • Влагалищная оболочка яичка • Семенной канатик • Стенка мошонки	Во всех случаях: • Не направлено • Отсутствует • Имеется
Лимфососудистая инвазия	+		• Отсутствует • Имеется	Если имеется, указать тип*
Внутрипротоковая герминогенная неоплазия неклассифицированного типа	+		• Отсутствует • Имеется • Другие внутрипротоковые изменения*	Если имеются другие внутрипротоковые изменения, указать тип*
Хирургический край	+		• Резекция яичка • Нельзя оценить • Положительный • Отрицательный • Радикальная орхиэктомия • Нельзя оценить • Положительный край семенного канатика • Отрицательный край семенного канатика • Поражение другого края	Если хирургический край после резекции яичка отрицательный, указать расстояние от опухоли до ближайшего края (мм)* При поражении другого края указать
Сопутствующая патология		+	• Не выявлена • Макрофаги, заполненные гемосидерином • Атрофия • Другое	Если другое, указать
Дополнительные исследования		+	• Не выполнены • Выполнены	Если выполнены, указать
Ответ на неоадъювантную терапию		+	• Да • Нет • Не проводилась • Нельзя оценить	Указать причины, если нельзя оценить
Морфологическое исследование**	+		• Стадия T по классификации TNM, 8-е издание (UICC)***	m – множественные первичные опухоли r – рецидив y – после лечения

** Рекомендовано.*

*** Не обязательно. В идеале включить, но критерий не валидирован и не используется рутинно.*

**** В оригинальной публикации использовалась классификация TNM, 8-е издание (UICC).*

5.6. Скрининг

На сегодняшний день не опубликовано исследований, в которых показана польза скрининговых программ. Также не доказано, что скрининг бессимптомных пациентов позволяет лучше выявлять опухоли яичка на излечимой стадии; тем не менее стадия и прогноз заболевания непосредственно связаны с ранней диагностикой [85, 86].

При наличии клинических факторов риска, особенно при отягощенном семейном анамнезе по раку яичка, пациентам и членам их семей рекомендуется регулярное самообследование [87].

5.7. Влияние на фертильность и связанные с ней проблемы

У пациентов с опухолями яичка перед орхиэктомией часто выявляются нарушения спермограммы и дисфункция клеток Лейдига [88, 89]. Азооспермия определяется у 24% пациентов с раком яичка, а олигозооспермия до лечения – почти в 50% случаев [89].

Лечение рака яичка, включая орхиэктомию, может оказывать негативное влияние на репродуктивную функцию [90]. Кроме того, ХТ и ЛТ могут дополнительно влиять на фертильность, хотя бесплодие встречается редко в отдаленном периоде после ЛТ и зависит от кумулятивной дозы ХТ [91–93]. Сперматогенез обычно восстанавливается в течение 1–4 лет после ХТ [94]. При опухолях клинической стадии I адъювантная терапия (один курс по схеме BEP (цисплатин, этопозид, блеомицин); один курс по схеме Carbo) не оказывает неблагоприятного влияния на функцию яичка по сравнению с наблюдением, и через год наблюдается полное восстановление показателей [95].

Необходимо информировать пациентов о том, что криоконсервация спермы является наиболее экономически целесообразным методом сохранения фертильности. Перед началом лечения следует оценить фертильную функцию, включая определение уровня тестостерона, ЛГ и ФСГ [96].

Если требуется криоконсервация спермы, ее необходимо провести до орхифуникулэктомии, чтобы максимально сохранить фертильность и избежать ситуации, когда остается одно нефункционирующее яичко. Если криоконсервация не проводилась до орхиэктомии, ее в любом случае обязательно необходимо выполнить до начала ХТ или ЛТ [91–93, 96–98].

В случае двусторонней орхифуникулэктомии, а также при низком уровне тестостерона после лечения ВГННТ необходима пожизненная заместительная терапия тестостероном [99].

ХТ и ЛТ обладают тератогенным эффектом. По этой причине необходимо использовать меры контрацепции во время лечения и в течение как минимум 6 месяцев после его завершения [100].

Подробная информация по данному вопросу содержится в руководстве ЕАУ по сексуальному и репродуктивному здоровью [101].

5.8. Рекомендации по диагностике и стадированию рака яичка

Рекомендации	СР
Перед началом лечения рака яичка необходимо предлагать криоконсервацию спермы	Сильная
Обязательным методом исследования при подозрении на рак яичка является УЗИ органов мошонки	Сильная
Физикальное исследование включает оценку надключичных, шейных, подмышечных и паховых лимфоузлов, грудных желез и яичек	
Необходимо определять уровень опухолевых маркеров крови до и после орхифуникулэктомии, с учетом периода полувыведения	Сильная
Для подтверждения диагноза и определения местного распространения опухоли (категории pT) необходимы орхифуникулэктомия и патологоанатомическое исследование яичка. При диссеминации опухоли, угрожающей жизни больного, ХТ проводится до орхифуникулэктомии	Сильная
Пациентам с раком яичка показана КТ с контрастным усилением (грудной клетки, брюшной полости и малого таза). При наличии аллергии на йод или других ограничивающих факторов показана МРТ органов брюшной полости и малого таза	
МРТ головного мозга показана пациентам с множественными метастазами в легких или высоким уровнем β-ХГЧ или больным группы плохого прогноза по классификации IGCCCG (если КТ недоступна)	
Для стадирования опухоли не показаны ПЭТ/КТ и остеосцинтиграфия	
Пациентам с семейным анамнезом рака яичка, а также членам их семей рекомендуется регулярно проводить самообследование	Сильная
Необходимо обсуждать с пациентами с высокой вероятностью доброкачественной опухоли органосохраняющую операцию с исследованием замороженных срезов, если энуклеация может быть технически выполнена	Сильная
При высоком риске наличия ВГННТ в контралатеральном яичке необходимо предлагать пациенту биопсию	Сильная

6. Прогноз

6.1. Факторы риска системного рецидива при НГОЯ клинической стадии I

При ретроспективном анализе объединенных данных факторы риска развития рецидива семиномы стадии I включали размер первичной опухоли и стромальную инвазию в сеть яичка [102]. Отсутствие обоих факторов риска связано с низкой частотой рецидивов (6%) [103]. Хотя первичная модель оказалась неприменимой к ретроспективной когорте [104], в других проспективных исследованиях [105–107] подтверждено прогностическое значение размера опухоли и стромальной инвазии сети яичка. В двух систематических обзорах оценивали прогностическое значение этих факторов риска [108, 109]. Хотя размер опухоли (непрерывный или дихотомический) и инвазия в сеть яичка связаны с высоким риском рецидива, оба обзора включали исследования низкого качества и имеют слишком низкий уровень доказательности, чтобы рекомендовать использование этих маркеров для определения тактики адъювантной терапии [108, 109].

В случае НГОЯ клинической стадии I наиболее важным фактором риска наличия микрометастазов является инвазия кровеносных или лимфатических сосудов [82, 110]. Процентное содержание эмбрионального рака позволяет повысить положительную и отрицательную прогностическую ценность сосудистой инвазии [110]. Пятилетний риск рецидива при наличии лимфососудистой инвазии составляет 50% по сравнению с 15% у больных без лимфососудистой инвазии. В таблице 6.1 представлены достоверные патоморфологические прогностические факторы при опухолях стадии I.

Таблица 6.1. Прогностические факторы риска метастазов при раке яичка стадии I

Патоморфологические (при опухолях I стадии)		
Гистологический тип	**При семиноме [108]**	**При несеминомных опухолях [82]**
Морфологические факторы риска	• Размер первичной опухоли • Инвазия сети яичка	• Перитуморальная инвазия в кровеносные или лимфатические сосуды

7. Лечение

Опухоли яичка хорошо поддаются лечению благодаря их чувствительности к химиотерапии (ХТ), особенно на основе цисплатина [111]. Другими факторами, способствующими этому, являются точное стадирование на момент постановки диагноза, адекватное и своевременно начатое лечение, основанное на мультимодальном подходе, тщательное наблюдение и продолжение лечения в случае развития рецидива. Хотя опухоли начальных стадий могут быть успешно излечены и в лечебных учреждениях, не относящихся к числу ведущих, частота рецидивов в таких случаях выше [112, 113]. Показано, что общая выживаемость пациентов с НГОЯ с плохим прогнозом в клиническом исследовании зависит от числа больных, получивших лечение в специализированном центре (худший результат был в центрах, включивших в исследование менее 5 пациентов) [114]. Настоятельно рекомендуется проводить лечение в высокоспециализированных центрах с большим потоком пациентов. Получение «второго мнения» при лечении пациентов с раком яичка позволяет избежать избыточного или недостаточного лечения [115].

Начало лечения до морфологического подтверждения

При диссеминированном опухолевом процессе и метастазах, представляющих непосредственную угрозу жизни, особенно если клиническая картина очень напоминает рак яичка, и/или повышении уровня опухолевых маркеров целесообразно вначале проводить ХТ. В подобной ситуации орхифуникулэктомия может быть отложена до наступления клинической стабилизации или выполнена в сочетании с резекцией резидуальных образований.

7.1. Герминогенные опухоли яичка

7.1.1. Внутрипротоковая герминогенная неоплазия неклассифицированного типа

При выявлении ВГННТ у пациентов с единственным яичком можно предлагать локальную ЛТ (18–20 Гр с фракцией по 2 Гр) [93, 116–118]. ЛТ у больных с единственным яичком приводит к бесплодию и повышенному риску недостаточности клеток Лейдига при отдаленном наблюдении [93]. Если пациент хочет сохранить фертильность, можно отложить ЛТ и проводить динамическое ультразвуковое наблюдение [79]. ХТ статистически значимо менее эффективна; показатели излечения зависят от дозы [116].

Если ВГННТ выявлена у пациентов со здоровым контралатеральным яичком, варианты включают орхиэктомию или тщательное наблюдение, поскольку пятилетний риск развития рака яичка составляет 50% [119].

7.1.2. Семинома стадии I

Несмотря на отсутствие изменений при современном стадировании процесса, у 15% больных семиномой стадии I имеются микрометастазы, которые обычно локализуются в забрюшинных лимфатических узлах и в дальнейшем приводят к рецидиву заболевания, если проводится только орхифуникулэктомия [104, 107, 120, 121].

Решение о проведении адъювантной терапии принимается после тщательного обсуждения с пациентом преимуществ и недостатков каждого метода и индивидуальных обстоятельств.

7.1.2.1. Наблюдение

В течение последнего десятилетия было проведено несколько проспективных нерандомизированных исследований, посвященных динамическому наблюдению. В предыдущем анализе, основанном на данных четырех исследований, пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 82,3% [122]. По данным самого крупного исследования в Канаде, включавшего более 1500 больных, риск развития рецидива в группе из неотобранных пациентов составил 16,8% [122]. Условный риск возникновения рецидива в течение 5 лет составляет 12,2–20,3%. Большинство рецидивов выявляются в забрюшинных лимфатических узлах в течение первых двух лет [123–125].

У пациентов группы низкого риска (размер опухоли ≤ 4 см и отсутствие инвазии в сеть яичка) частота рецидивов при наблюдении составляет 6%. Напротив, по данным других публикаций, при опухолях размером до 3 см пятилетний условный риск рецидива составляет 12,2% [106, 125].

Общая канцероспецифическая выживаемость пациентов с семиномой стадии I при динамическом наблюдении в специализированных центрах составляет более 95% [122–124, 126]. Главным недостатком этого метода является необходимость более тщательного наблюдения с регулярным рентгенологическим исследованием забрюшинных лимфатических узлов.

7.1.2.2. Адъювантная химиотерапия

В совместном клиническом исследовании Совета по медицинским исследованиям (Medical Research Council, MRC) и Европейской организации по исследованию и лечению опухолей (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC), в котором сравнивали эффективность одного курса карбоплатина (область под кривой операционных характеристик (AUC) 7) и адъювантной ЛТ, не показано различий в частоте возникновения рецидивов, времени до прогрессирования и выживаемости при медиане наблюдения 4 года [127–129]. По этой причине адъювантная терапия карбоплатином (AUC 7) может быть альтернативой ЛТ или динамическому наблюдению при семиноме стадии I [123, 127, 128]. В ретроспективных исследованиях пациентов с рецидивом после адъювантной терапии карбоплатином показано, что он развивается позже, чем у пациентов, находящихся на активном наблюдении [130]. Медиана времени до рецидива составляет 19 месяцев, а 15% рецидивов развиваются более чем через 3 года после адъювантной терапии. В большинстве случаев рецидива после адъювантной терапии карбоплатином эффективна стандартная ХТ на основе цисплатина, в зависимости от стадии заболевания [130].

7.1.2.3. Адъювантная лучевая терапия

Клетки семиномы чрезвычайно чувствительны к облучению. Проведение адъювантной ЛТ средними дозами (СОД 20–24 Гр) на парааортальную область или парааортальную и ипсилатеральную подвздошную зоны снижает риск рецидива до 1–3% [131–133]. Адъювантная ЛТ наддиафрагмальных лимфатических узлов при семиноме стадии I не показана.

Что касается дозы облучения, MRC недавно завершил крупное рандомизированное исследование по сравнению эффективности адъювантной ЛТ до СОД 20 и 30 Гр при семиноме стадии I, в котором показана эквивалентность обеих доз в отношении частоты рецидивов [132]. Частота серьезных отдаленных лучевых осложнений составила менее 2%. Умеренная хроническая гастроинтестинальная токсичность развилась у 5% пациентов, а умеренная острая гастроинтестинальная токсичность – у 60% [131]. Главным фактором, сдерживающим применение ЛТ, является повышение риска развития второй негерминогенной опухоли [134–137].

Лучевое воздействие на контралатеральное яичко, вероятно, можно снизить путем экранирования мошонки [134].

7.1.2.4. Различное лечение в зависимости от риска

Основываясь на наличии инвазии в сеть яичка и размерах первичной опухоли (> 4 см), пациентов с семиномой стадии I можно разделить на группы низкого и высокого риска наличия метастазов. Частота рецидива у пациентов в группе с обоими факторами риска и без таковых составляет 32 и 6% соответственно. Эти факторы риска определены в ходе анализа ретроспективных исследований [88], а затем подтверждены в проспективных исследованиях [106, 107]. В двух проспективных исследованиях, основанных на данных факторах риска, подтверждена эффективность риск-адаптированного подхода к лечению. В испанском исследовании, включавшем 227 пациентов, при отсутствии или одном факторе риска проводилось наблюдение; при двух факторах риска пациенты получали два курса ХТ карбоплатином AUC 7 [106]. Несмотря на относительно короткую медиану наблюдения (34 месяца), частота рецидива после адъювантной терапии составила 1,4% [106].

В исследование SWENOTECA было включено 897 пациентов [107]. Больным без факторов риска или с одним фактором риска предлагали наблюдение, а при наличии обоих факторов риска проводился один курс ХТ карбоплатином по схеме AUC 7. Окончательное решение по адъювантной терапии принималось на индивидуальной основе. При медиане наблюдение 5,6 года частота рецидива у пациентов без факторов риска составила 4% в группе наблюдения по сравнению с 2,2% в группе карбоплатина. При наличии одного или обоих факторов риска соответствующие показатели составили 15,5 и 9,3%. При этом 33% рецидивов у пациентов, получивших адъювантную терапию, развилось более чем через 3 года после орхиэктомии, а 3% – спустя более чем 5 лет [107].

При снижении риска рецидива на 60% у больных с наличием обоих факторов риска эффективность одного цикла адъювантной ХТ карбоплатином выглядит достаточно низкой, хотя трудно провести сравнение с двумя курсами карбоплатина из-за низкого числа пациентов и небольшой длительности наблюдения в испанском исследовании [106]. В настоящее время проводится набор больных в исследование SWENOTECA ABC, в котором будет сравниваться эффективность одного цикла адъювантной ХТ карбоплатином с одним циклом адъювантной ХТ цисплатином, этопозидом и блеомицином (BEP) [138].

7.2.1.5. Рекомендации по лечению семиномы стадии I

Рекомендации	**СР**
Необходимо информировать пациентов обо всех доступных методах лечения, включая активное наблюдение или адъювантную ХТ после орхиэктомии, а также о показателях рецидива, ближайших и отдаленных осложнениях для каждого метода	Сильная
Наблюдение является рекомендуемым вариантом ведения (при наличии технических возможностей и согласии пациента следовать врачебным рекомендациям)	Сильная
Если планируется ХТ на основе карбоплатина, следует рекомендовать один курс в дозе AUC 7	Сильная
Пациентам группы очень низкого риска (без факторов риска) адъювантное лечение не рекомендуется	Сильная
ЛТ в качестве адъювантного лечения не рекомендуется. Данный вариант можно предлагать отдельным пациентам, которые не подходят для активного наблюдения и имеют противопоказания к ХТ	Сильная

7.1.3. Несеминомные герминогенные опухоли яичка стадии I

В зависимости от факторов риска, у 50% пациентов с НГОЯ клинической стадии I имеются скрытые микрометастазы и развивается прогрессирование заболевания после орхифуникулэктомии [110, 121, 125, 139]. Решение о проведении адъювантной терапии принимается после тщательного обсуждения с пациентом преимуществ и недостатков каждого метода и индивидуальных обстоятельств.

7.1.3.1. Наблюдение

Усовершенствование клинического стадирования и методов наблюдения, а также возможность проведения эффективного лечения в случае возникновения рецидива, включающего ХТ, основанную на цисплатине, и последующую операцию, стало поводом для изучения тщательного динамического наблюдения после орхифуникулэктомии при НГОЯ клинической стадии I.

При наблюдении пациентов с НГОЯ клинической стадии I частота рецидива в течение 2 лет после орхиэктомии составляет 14–48%. Согласно самым крупным исследованиям, кумулятивный риск рецидива при активном наблюдении у пациентов с НГОЯ клинической стадии I составляет около 30% (пятилетний условный риск рецидива 42,4 и 17,3% у больных с опухолями высокого и низкого риска соответственно) [121, 122]. При этом 92% рецидивов развивается в течение первых 2 лет [121, 122].

Примерно у 35% больных при рецидиве определяется нормальный уровень маркеров, а в 60% случаев диагностируется поражение забрюшинных лимфоузлов. Несмотря на тщательное наблюдение, у 11% пациентов при рецидиве выявляются метастатические очаги большого объема [121, 139].

Немного меньшую частоту рецидивов по данным исследований по динамическому наблюдению по сравнению с исследованиями, в которых стадирование проводилось после забрюшинной лимфаденэктомии (ЗЛАЭ) [140], можно объяснить тем, что в них не включались больные с высоким риском прогрессирования. На основании данных общей канцероспецифической выживаемости пациентам с НГОЯ клинической стадии I и неопределенным риском можно предлагать динамическое наблюдение в рамках специализированной программы при условии информированности пациента о вероятности рецидива и возможной необходимости лечения, а также его готовности соблюдать рекомендации врачей [139, 141, 142].

7.1.3.2. Адъювантная химиотерапия

В 1996 г. в проспективном исследовании MRC предложено два курса адъювантной ХТ по схеме BEP [143]. В последующем адъювантную ХТ предлагали преимущественно пациентам с высоким риском рецидива (при наличии сосудистой инвазии) [143–145]. В этих работах, суммарно включивших более 200 больных, с медианой наблюдения, достигающей в некоторых отдельных сериях 7,9 года [143], частота рецидивирования составила 2,7%. Отсроченная токсичность была очень низкой. Два цикла адъювантной ХТ, основанной на цисплатине, по-видимому, не оказывают существенного негативного влияния на фертильность и сексуальную активность [146].

После адъювантной ХТ по схеме BEP (один цикл) показана низкая частота рецидивов (2–3%). Уменьшение количества курсов адъювантной ХТ с двух до одного значительно улучшает показатель «риск/польза». Учитывая, что в крупных проспективных исследованиях с длительным периодом наблюдения получены сопоставимые показатели канцероспецифической выживаемости, включая пациентов, которым проводится лечение рецидива, в настоящее время, если показана адъювантная терапия, рекомендуется один курс ХТ по схеме BEP [147, 148]. К настоящему времени нет данных об очень отдаленных побочных эффектах ХТ в этих условиях (> 20 лет), особенно долгосрочном влиянии ХТ на сердечно-сосудистую систему [149, 150]. Это следует учитывать при определении тактики лечения.

7.1.3.3. Забрюшинная лимфаденэктомия

Учитывая высокие показатели канцероспецифической выживаемости после повторного лечения в случае рецидива и низкие показатели рецидива при выборе адъювантной ХТ, уменьшается значение первичной диагностической ЗЛАЭ.

В рандомизированном исследовании III фазы сравнивали один курс ХТ по схеме BEP и ЗЛАЭ в качестве адъювантного лечения. Показатели двухлетней безрецидивной выживаемости составили 99,5 и 91% соответственно [151]. Отношение риска рецидива в группе ЗЛАЭ по сравнению с ХТ составило 8 [151]. При этом не выявлено клинически значимых различий в качестве жизни [152].

При проведении ЗЛАЭ в рамках многоцентровых исследований выше частота местного рецидива и осложнений [151, 153]. По этой причине ЗЛАЭ с нервосбережением, если показана, должна проводиться только в специализированных центрах опытными хирургами.

При отсутствии метастазов в удаленных забрюшинных лимфатических узлах (стадия p1) у 10% больных тем не менее в дальнейшем развиваются отдаленные метастазы [110, 154], хотя при стадии pN+ ниже показатели поражения лимфоузлов и рецидива [155]. При выполнении ЗЛАЭ у 18–30% пациентов обнаруживаются метастазы в забрюшинных лимфатических узлах, что соответствует II патоморфологической стадии болезни (p2) [95, 146, 153, 154]. Если не проводить адъювантную ХТ при наличии метастазов в лимфатических узлах, частота рецидива составляет 31% [154].

Наличие сосудистой инвазии, преимущественно эмбриональной карциномы, категория pT, а также большое число лимфоузлов с распространением опухоли за пределы узла связаны с повышенным риском рецидива при стадии p2 у пациентов, которым не проводится адъювантная ХТ. Однако к настоящему времени значимость этих параметров в клинической практике остается неизученной [154, 156].

Динамическое наблюдение после ЗЛАЭ значительно проще и дешевле по сравнению с наблюдением после орхифуникулэктомии в связи с отсутствием необходимости частых КТ органов брюшной полости с контрастным усилением [157]. Если имеются показания к выполнению диагностической ЗЛАЭ,

в специализированных центрах допустима лапароскопическая или робот-ассистированная ЗЛАЭ. Этот минимально инвазивный метод не может рекомендоваться в качестве стандартного, если выполняется вне специализированного лапароскопического центра с большим потоком пациентов [158].

7.1.3.4. Различное лечение в зависимости от риска

Адаптированное по риску лечение является альтернативой наблюдению для всех пациентов с НГОЯ клинической стадии I. Тактика ведения различается в зависимости от наличия или отсутствия сосудистой инвазии. Если применяется риск-адаптированная стратегия, то пациентам с сосудистой инвазией опухоли рекомендуется проведение адъювантной ХТ, а больным без сосудистой инвазии рекомендовано динамическое наблюдение. В проспективном исследовании компактно проживающего населения, включавшем 490 пациентов, которым проводился один курс ХТ по схеме BEP, пятилетний риск рецидива у пациентов с лимфососудистой инвазией составил 3,2%, а без лимфососудистой инвазии – 1,6%. При медиане наблюдения 8,1 года частота рецидива составляет 2,3, 3,4 и 1,3% у всех пациентов, больных с лимфососудистой инвазией и без инвазии соответственно [147, 148]. Эти показатели свидетельствуют о том, что адъювантная ХТ позволяет предотвратить более 90% рецидивов и, что важно, ни в одном из случаев рецидив не развивается после 3,3 года.

Тем не менее всегда следует помнить о риске развития после адъювантной ХТ медленно растущей тератомы в забрюшинных лимфоузлах [159].

В опубликованных исследованиях представлены различные результаты экономического анализа, в котором сравнивали наблюдение, ЗЛАЭ и первичную ХТ, вероятно из-за различий в интенсивности протоколов наблюдения и их стоимости [160]. При редком выполнении КТ (стратегия наблюдения, эффективность которой подтверждена при НГОЯ клинической стадии I) можно значительно снизить стоимость наблюдения [161].

7.1.3.5. Тератома и опухоли соматического типа

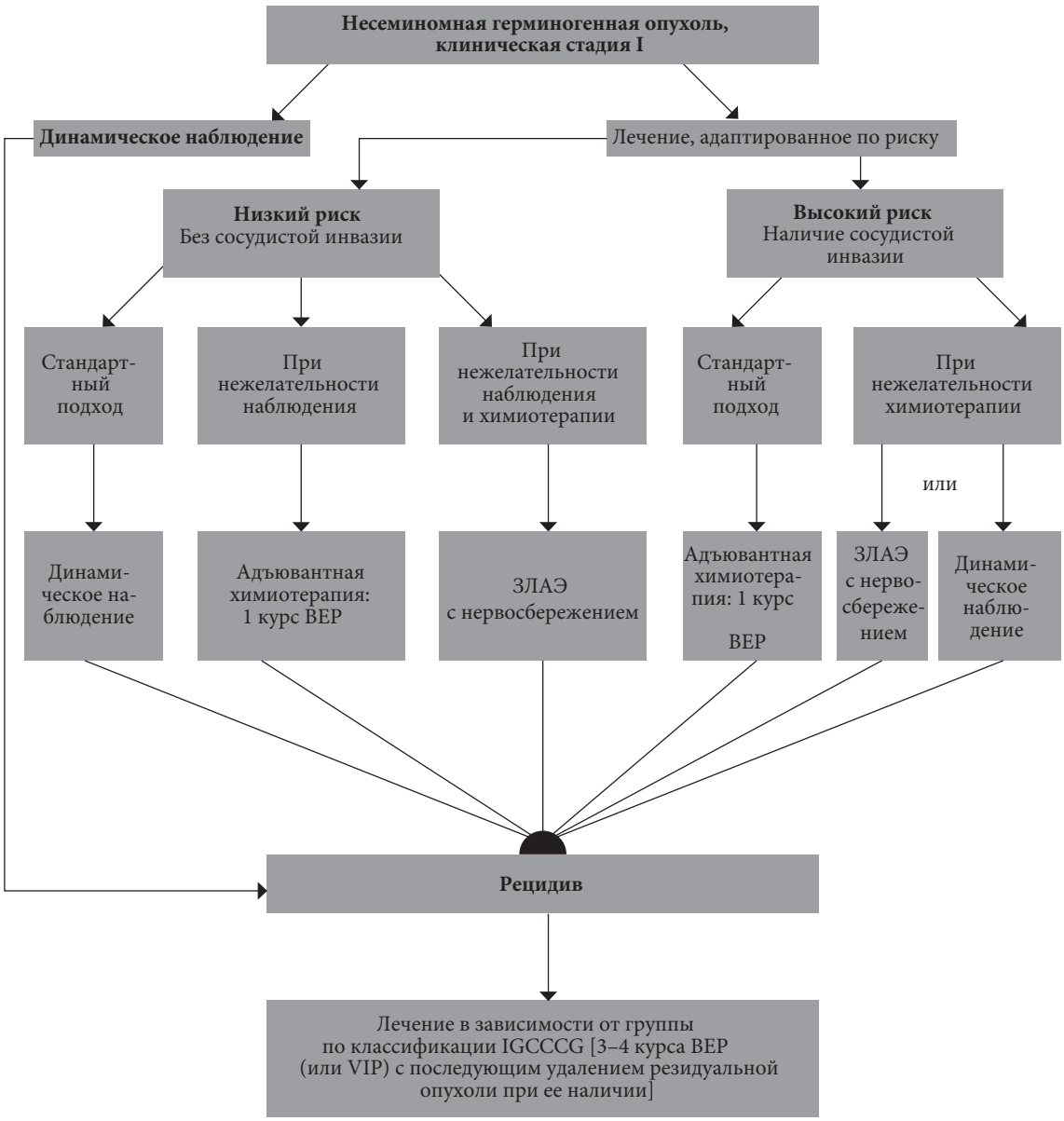
Согласно результатам многоцентрового ретроспективного анализа пациентов с тератомой и опухолями соматического типа, у пациентов с клинической стадией I пятилетняя общая выживаемость примерно на 10% ниже, чем при ГОЯ стадии I. Кроме того, пропорция больных со стадией I, у которых при первичной ЗЛАЭ выявляются метастазы в лимфоузлах (морфологическая стадия II), выше, чем ожидалось (37,5%). Несмотря на ограничения данного исследования, оно представляет собой наиболее убедительные данные и свидетельствует об эффективности первичной ЗЛАЭ у пациентов с клинической стадией I, у которых при орхиэктомии диагностирована тератома и опухоли соматического типа [162].

7.1.3.6. Рекомендации по лечению несеминомных герминогенных опухолей яичка стадии I

Рекомендации	**СР**
Информируйте пациентов с НГОЯ стадии I обо всех вариантах адъювантной терапии после орхифуникулэктомии (наблюдение, ХТ и ЗЛАЭ), включая показатели рецидива для каждого подхода, ближайшие и отдаленные осложнения	Сильная
Пациентам с НГОЯ клинической стадии I рекомендуется предлагать наблюдение и адаптированное по риску лечение, в зависимости от наличия сосудистой инвазии (см. ниже)	Сильная
Если пациент отказывается от активного наблюдения, в качестве адъювантной терапии можно провести один курс ХТ по схеме BEP, поскольку она превосходит ЗЛАЭ в отношении показателей рецидивов	Сильная

7.1.3.7. Различное лечение опухолей яичка клинической стадии I в зависимости от наличия сосудистой инвазии

Стадия 1A (pT1, нет сосудистой инвазии): низкий риск	**СР**
Показано наблюдение, если пациент согласен следовать схеме обследования	Сильная
Пациентам низкого риска, которые отказываются от активного наблюдения (или оно невозможно), показан один курс адъювантной ХТ по схеме BEP	Сильная
Стадия 1B (pT2–pT4): высокий риск	
Рекомендован один курс первичной ХТ по схеме BEP или наблюдение (с обсуждением преимуществ и недостатков)	Сильная
Пациентам, которые отказываются от адъювантной ХТ, можно предлагать наблюдение	Сильная
ЗЛАЭ с нервосбережением можно проводить только очень тщательно отобранным пациентам; в случае противопоказаний к адъювантной ХТ и больным, которые отказываются от динамического наблюдения	Сильная
Пациентам с тератомой и опухолью соматического типа показана диагностическая ЗЛАЭ	Сильная



VIP – цисплатин + этопозид + ифосфамид; ЗЛАЭ – забрюшинная лимфаденэктомия.

** Необходимо обсуждать с каждым пациентом все варианты лечения, чтобы он мог принять решение по дальнейшей тактике лечения.*

Рис. 1. Алгоритм лечения пациентов с НГОЯ клинической стадии I после орхифуникулэктомии в зависимости от индивидуальных факторов риска [163]*

7.2. Метастатические герминогенные опухоли

Первая линия терапии метастатических ГОЯ зависит:

- от гистологического строения первичной опухоли;
- прогностической группы по классификации IGCCCG (табл. 4.3) [28];
- снижения уровня маркеров во время одного цикла ХТ в группе плохого прогноза.

К настоящему времени разработаны новые прогностические шкалы для пациентов с рецидивом, включая ответ на терапию первой линии, которые можно использовать для прогнозирования эффективности спасительной ХТ [164].

7.2.1. Клиническая стадия IS со (стабильно) повышенным уровнем опухолевых маркеров

Следует тщательно следить за опухолевыми маркерами АФП и β-ХГЧ до тех пор, пока их уровни не вернутся к нормальным значениям с учетом периода их полувыведения. Клиническое значение сохранения повышенного уровня ЛДГ после орхиэктомии при клинической стадии I неизвестно. Если после орхифуникулэктомии уровень АФП или β-ХГЧ возрастает

или не возвращается к нормальным показателям, необходимо выполнить УЗИ контралатерального яичка.

Хотя в ряде случаев уровень АФП или β-ХГЧ несколько повышен, но остается стабильным, всем пациентам с ГОЯ и подъемом маркеров после орхиэктомии целесообразно повторять инструментальную диагностику для выявления метастазов с целью проведения индивидуализированного лечения [163].

Лечение истинной НГОЯ клинической стадии 1S проводится аналогично другим метастатическим НГОЯ группы хорошего прогноза (стадия IIA/B). Показатели пяти- и десятилетней безрецидивной выживаемости составляют 87 и 85% [165].

7.2.2. Метастатические опухоли небольшого объема (стадии IIA/B)

7.2.2.1. Семинома стадии IIA/B

Пациенты с незначительно увеличенными забрюшинными лимфоузлами (размером < 2 см) без повышения уровня опухолевых маркеров представляют собой диагностическую проблему. Увеличение лимфоузлов может иметь доброкачественный характер или быть связано с метастазами. Рекомендуется проводить наблюдение в течение 6–8 недель с повторным стадированием. Показания к лечению включают убедительные данные за наличие опухоли (положительный результат биопсии, увеличение размера или количества лимфоузлов или дальнейший рост уровня маркеров) [163, 166].

До недавнего времени стандартом лечения семиномы стадии IIA/B была ЛТ, частота рецидива после которой составляет 9–24% [167, 168]. Вызывают беспокойство накапливающиеся данные по отдаленным осложнениям, включая повышенный риск сердечно-сосудистых явлений и риск развития второго рака после ЛТ. В исследовании с длительностью наблюдения 19 лет смертность от семиномы была в 7 раз ниже, чем смертность по другим причинам [169].

В большинство исследований включены пациенты, которым проводилось облучение большого таргетного объема с подведением высокой дозы, хотя в ряде последних публикаций описаны современные режимы ЛТ [170]. Доза облучения при стадиях IIA и IIB составляет 30 и 36 Гр соответственно. Поля облучения включают в себя парааортальные и ипсилатеральные подвздошные лимфатические узлы (поле в форме «хоккейной клюшки»). При стадии IIB боковые границы зоны облучения должны располагаться на 1,0–1,5 см латеральнее пораженных забрюшинных лимфатических узлов. При использовании такого подхода безрецидивная выживаемость при стадии IIA составляет 92%, а при стадии IIB – 90% [167, 168]. Напротив, при снижении дозы до 27 Гр частота рецидивов при стадии IIA составляет 11% [124, 170].

В настоящее время ХТ является предпочтительной альтернативой ЛТ при стадии IIA/B – три курса BEP или четыре курса EP (этопозид + цисплатин) при противопоказаниях к блеомицину или пожилом возрасте. К настоящему времени не проводилось рандомизированных исследований, в которых бы сравнивали ЛТ и ХТ. По данным метаанализа 13 исследований высокого качества, в которых сравнивали эффективность и токсичность ЛТ и ХТ при семиноме стадий IIA и IIB [171], они обладают сопоставимой эффективностью при обеих стадиях, однако при семиноме стадии IIB выявлена статистически незначимая тенденция к преимуществу ХТ (отношение риска [ОР] 2,17) [171]. Острая токсичность встречается практически только после ХТ, а отдаленная токсичность чаще развивается после ЛТ, преимущественно со стороны кишечника (повышение риска развития второго рака, в основном в зоне облучения) [171].

При метастатическом процессе ХТ карбоплатином в режиме монотерапии не является альтернативой стандартной ХТ по схеме EP или BEP, учитывая возможную неэффективность или риск рецидива в зоне первичного поражения лимфоузлов [172].

В отдельных исследованиях (например, включавших ЗЛАЭ или ЛТ пораженной области в комбинации с одним курсом ХТ карбоплатином) оценивалась роль различных вариантов лечения, обладающих потенциально более низкой токсичностью по сравнению со стандартной ЛТ или ХТ (три цикла по схеме BEP).

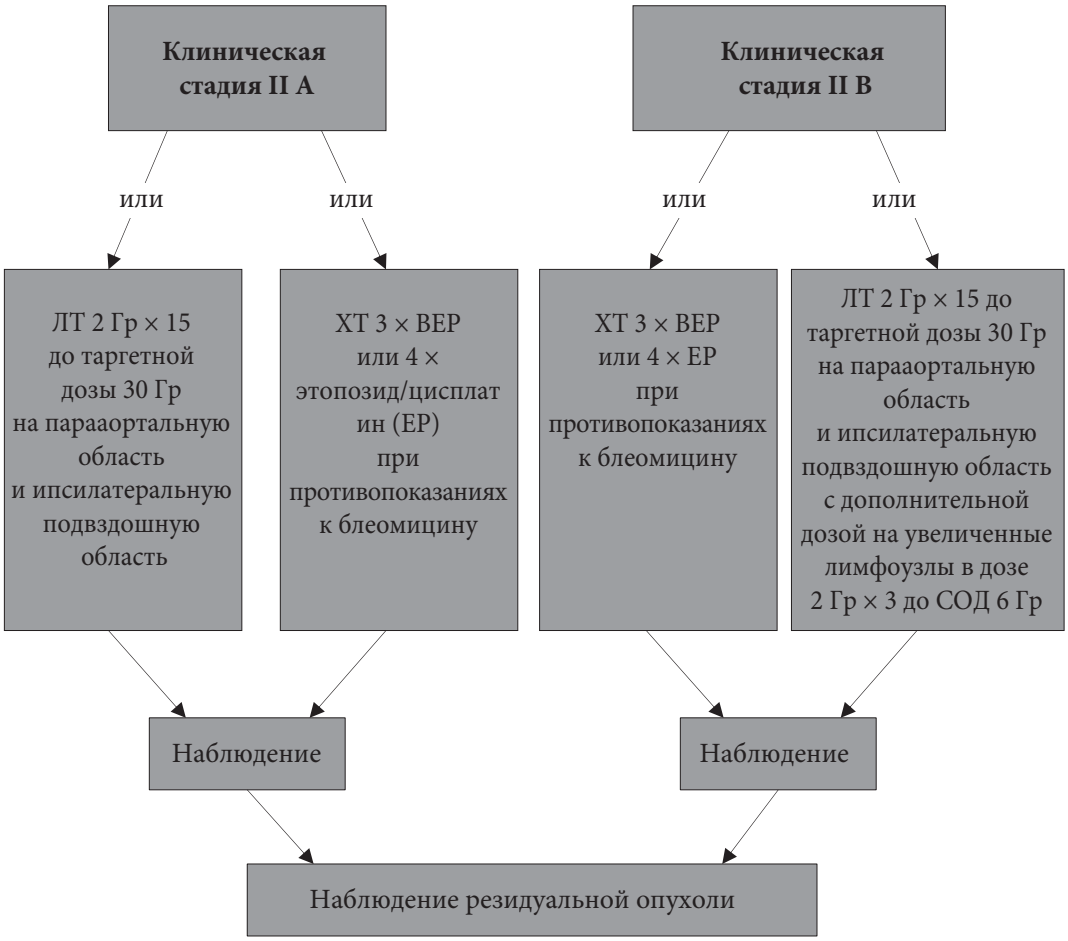


Рис. 2. Варианты лечения пациентов с семиномой клинической стадии IIA и IIB

7.2.2.2. Несеминомные опухоли стадии IIA/B

Считается общепринятым, что во всех случаях диссеминированных НГОЯ лечение следует начинать с ХТ, за исключением опухолей стадии IIA/B, включающей постпубертатную тератому с нормальным уровнем опухолевых маркеров, при которой можно провести первичную ЗЛАЭ [159, 173]. В крупном ретроспективном исследовании показано, что частота длительной ремиссии после ЗЛАЭ в режиме монотерапии у отдельных пациентов со стадией II при рецидиве, которым проводилось наблюдение НГОЯ стадии I, составляет 73% [139].

Динамическое наблюдение показано пациентам с неубедительными данными за поражение лимфоузлов (размер образования до 2 см, нетипичная форма) и нормальным уровнем опухолевых маркеров. Первое контрольное обследование рекомендуется через 6 недель. Уменьшение образования свидетельствует о его неопухолевой природе, за такими узлами необходимо наблюдать и дальше. Увеличение образования без соответствующего увеличения уровня АФП и β-ХГЧ указывает на тератому. В таком случае ЗЛАЭ с нервосбережением является методом первой линии, и ее должен выполнять опытный хирург [173].

Пациентам с увеличивающимся образованием и растущим уровнем АФП или β-ХГЧ показано проведение первичной ХТ согласно алгоритму при метастатическом процессе и в соответствии с рекомендациями IGCCCG (см. раздел 7.2.3).

В случае рецидива маркер-отрицательной опухоли стадии IIA/B в течение двух и более лет после первичной диагностики рекомендуется выполнить биопсию под КТ- или УЗИ-наведением для подтверждения рецидива ГОЯ. К настоящему времени опубликовано недостаточно данных по выполнению ПЭТ в этой группе больных.

ХТ и ЗЛАЭ с нервосбережением в рамках первой линии сравнимы по эффективности, но отличаются ближайшими и отдаленными побочными эффектами и последствиями, что позволяет привлечь больного к активному выбору тактики лечения [174]. При патоморфологической стадии IIA или IIB показано активное наблюдение или два курса ХТ по схеме BEP. В обоих случаях эффективность лечения достигает 98% [175–177].

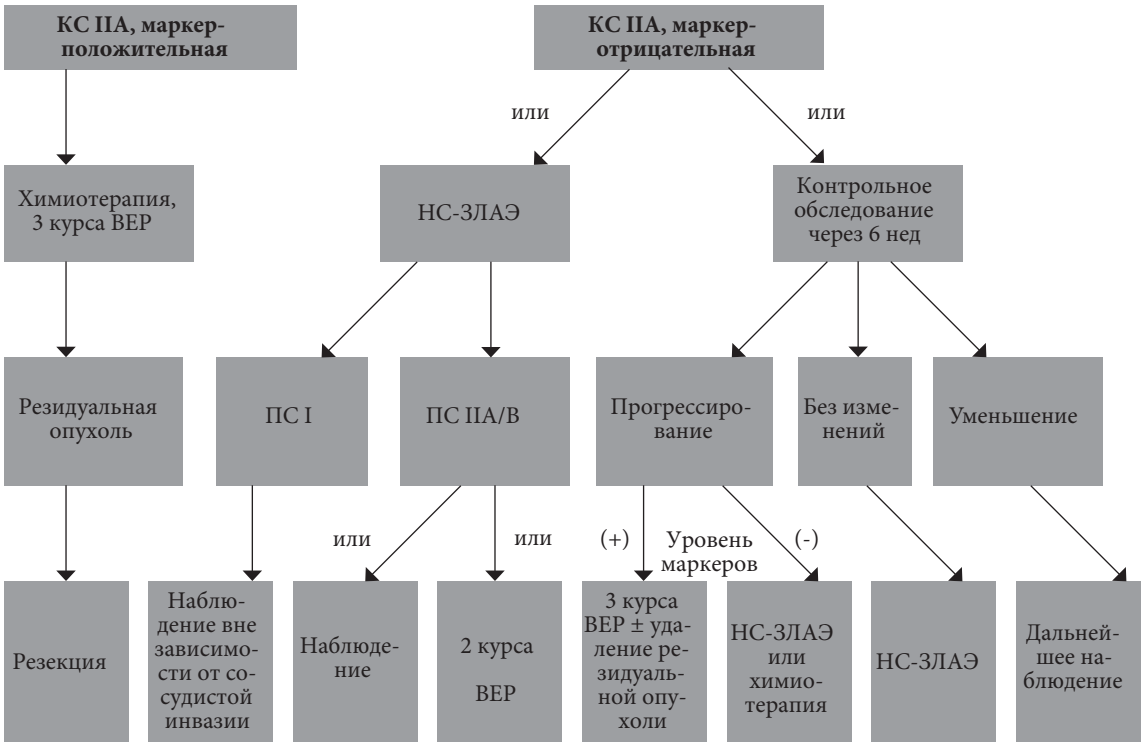


Рис. 3. Алгоритм лечения больных с НГОЯ клинической стадии IIA

7.2.3. Диссеминированные опухоли большого объема (стадии IIC и III)

7.2.3.1. Первичная химиотерапия

7.2.3.1.1. Семинома группы хорошего прогноза

К настоящему времени получены ограниченные результаты рандомизированных исследований по метастатической семиноме, которые свидетельствуют о более высокой эффективности ХТ на основе цисплатина по сравнению с карбоплатином [178]. Учитывая, что в исследовании French Groupe d'Etude des Tumeurs Genito-Urinaires (GETUG) S99 показано, что четыре курса ХТ по схеме EP дают излечение практически во всех случаях семиномы хорошего прогноза [167], данная схема также может применяться. По этой причине стандартом лечения семиномы хорошего прогноза является ХТ по схеме BEP (три курса) или EP (четыре курса). При наличии противопоказаний к блеомицину следует назначить четыре курса EP [180].

Лечение резидуальных образований после ХТ описано в разделе 7.3.2.

7.2.3.1.2. Семинома группы промежуточного прогноза

Для пациентов с семиномой промежуточного прогноза рекомендуемые варианты лечения включают четыре курса по схеме BEP или VIP (при наличии противопоказаний к блеомицину), хотя к настоящему времени не проводилось рандомизированных исследований, в которых бы отдельно оценивали эту редкую группу больных. Риск-адаптированный подход при метастатической семиноме для четырех курсов ХТ по схеме EP у пациентов группы хорошего прогноза и четырех курсов по схеме VIP у больных группы промежуточного прогноза дает показатели общей выживаемости 99 и 87% соответственно [179].

7.2.3.1.3. НГОЯ группы хорошего прогноза

Методом выбора при первичном лечении больных с НГОЯ группы хорошего прогноза является проведение трех курсов ХТ по схеме BEP (табл. 7.1) [28]. При диссеминированных НГОЯ доказано преимущество этого режима перед схемой PVB (цисплатин + винбластин + блеомицин) [181, 182]. Согласно результатам рандомизированного исследования, четыре курса ХТ по схеме BEP, а также трехдневная и пятидневная схемы эквиваленты по прогнозируемой двухлетней выживаемости без прогрессирования. Тем не менее трехдневная схема вызывает более выраженную гастроинтестинальную токсичность в течение трех месяцев и связана с повышенным риском тиннитуса в течение двух лет (см. раздел 8.3.9). Различие в токсичности между трех- и пятидневной схемой достигло статистической значимости, когда проводилось четыре курса ХТ по схеме BEP [183, 184]. На основании данных результатов в группе хорошего прогноза рекомендуется проводить три курса BEP по пятидневной схеме.

Таблица 7.1. Схема BEP (интервал 21 день)

Препарат	Доза	Дни введения
Цисплатин	20 мг/м^2	1–5-й*
Этопозид	100 мг/м^2	1–5-й
Блеомицин	30 мг	1, 8, 15-й

** Плюс инфузионная терапия.*

В редких случаях, при противопоказаниях к применению блеомицина, можно проводить четыре курса по схеме EP [183]. Результаты двух рандомизированных исследований свидетельствуют о более высокой эффективности трех курсов ХТ по схеме BEP, чем других схем, режимов или дозировок [185, 186]. По данным рандомизированного исследования GETUG, при использовании в подобной ситуации схемы BEP смертность в 2 раза ниже, чем при схеме EP, хотя различие не было статистически значимым [186]. Кроме того, живые опухолевые клетки чаще встречаются в препаратах после ЗЛАЭ у больных, получавших четыре курса ХТ по схеме EP, по сравнению с тремя курсами по схеме BEP (31,9 и 7,8%, p < 0,001) [187]. Вероятность проведения адъювантной ХТ после ЗЛАЭ выше в случае первичного проведения четырех курсов ХТ по схеме EP, что тем самым может нивелировать менее токсическое лечение.

В рандомизированном исследовании, в котором сравнивали инфузию блеомицина в течение 72 часов с болюсным введением, не выявлено статистически значимых различий по эффективности или легочной токсичности [188].

Терапию следует проводить без снижения дозы, с интервалом 21 день. Отсрочка в начале очередного курса оправданна только при лихорадке, сопровождающейся нейтропенией < 1000/мм3 или тромбоцитопенией < 100 000/мм3. Нейтропения без лихорадки не требует отсрочки следующего цикла ХТ. Поскольку гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) снижает риск сепсиса с нейтропенией, его можно вводить перед ХТ. Кроме того, Г-КСФ рекомендуется назначать профилактически, если после одного из предыдущих курсов ХТ имело место серьезное инфекционное осложнение или была отсрочка лечения вследствие миелотоксичности [189].

7.2.3.1.4. НГОЯ группы промежуточного прогноза

Пятилетняя выживаемость больных группы промежуточного прогноза по классификации IGCCCG составляет 80%. На основании доступных данных стандартом являются четыре курса ХТ в режиме BEP [190]. В рандомизированном исследовании, в котором сравнивали четыре курса ХТ по схеме BEP и комбинацию этого режима с паклитакселом (T-BEP), не показано улучшения общей выживаемости [191]. Общая токсичность схемы T-BEP выше, чем у BEP, поэтому ее нельзя рекомендовать в качестве стандартного режима.

У пациентов группы промежуточного прогноза, которым проводилось лечение в последние годы (после 1997 г.), показатели пятилетней выживаемости достигают 90% [192, 193].

7.2.3.1.5. НГОЯ группы плохого прогноза

Для больных группы плохого прогноза по IGCCCG стандартным лечением также считается проведение четырех курсов ХТ в режиме BEP, с пятилетней безрецидивной выживаемостью 45–50%. Четыре курса ХТ по схеме PEI (цисплатин + этопозид + ифосфамид) сравнимы по эффективности с BEP, но обладают более выраженной миелотоксичностью [194]. В четырех рандомизированных исследованиях в целом не показано преимуществ высокодозной ХТ у пациентов группы плохого прогноза [186, 195, 196]. Тем не менее больные с медленным снижением уровня маркеров после первого или второго цикла могут представлять прогностически менее благоприятную подгруппу [196, 197]. Существует несколько способов расчета медленного снижения опухолевых маркеров. Примеры доступны на сайте www.igr.fr/calculation-tumor/NSGCT.xls, где также представлен бесплатный онлайн-калькулятор.

Недавно в международном рандомизированном исследовании III фазы (GETUG 13), включавшем 263 пациентов с НГОЯ группы плохого прогноза по IGCCCG, показано, что интенсифицированная ХТ с увеличением дозы позволяет улучшить выживаемость без прогрессирования, но не влияет на общую выживаемость больных с неадекватным ранним снижением уровня опухолевых маркеров [198]. На основании результатов этого исследования пациентов с неадекватным снижением уровня опухолевых маркеров после одного курса BEP необходимо переводить на более интенсифицированный режим ХТ [198]. В настоящее время планируется провести проспективные исследования для подтверждения эффективности этого подхода.

Кроме того, интенсификация дозы эффективна при средостенной первичной несеминомной опухоли и наличии метастазов в головной мозг на момент первичной диагностики [199, 200].

В связи с более высокой выживаемостью больных после высокодозной ХТ по сравнению со стандартной, которая показана в анализе согласованных пар [201], пациентов группы плохого прогноза все же целесообразно включать в проспективные исследования или реестры. Необходимо направлять в специализированные центры пациентов с критериями плохого прогноза, потому что описаны более высокие результаты у пациентов группы промежуточного или плохого прогноза, которые получали лечение в рамках клинических исследований в центрах с большим потоком таких больных [114, 202]. На сегодня нет общих рекомендаций по модификации лечения пациентов с тяжелым общим состоянием (соматический статус по шкале Карновского < 50%), обширным поражением печени (> 50%), но в двух небольших публикациях отмечалось, что первый цикл ХТ с более низкой дозой позволяет снизить раннюю смертность без ухудшения отдаленных показателей. После первого низкодозного индукционного цикла не рекомендуется снижать количество последующих циклов ХТ со стандартными дозами препаратов [203, 204].

У пациентов с обширным поражением легких повышен риск развития острого респираторного дистресс-синдрома: для снижения риска ранней смерти в данной ситуации была предложена схема ХТ без блеомицина в первом цикле (с включением его в последующие циклы) [204]. Настоятельно рекомендуется проводить лечение пациентов с распространенным процессом в центрах с большим потоком пациентов, поскольку это связано с более высокой выживаемостью [205].

7.3. Оценка эффективности терапии и последующее лечение

7.3.1. Оценка эффективности терапии

Оценка эффективности терапии производится при помощи рентгенологического обследования и повторной оценки уровня опухолевых маркеров. В случае падения уровня маркеров на фоне стабилизации или регрессии опухоли показано проведение ХТ в полном объеме (три-четыре курса в зависимости от исходной стадии) [206, 207]. Если на фоне снижения уровня опухолевых маркеров отмечается рост метастазов, то удаление резидуальной опухоли обязательно проводится непосредственно после завершения индукционной ХТ [208].

В случае очевидного прогрессирования (первичная рефрактерность к цисплатину) рекомендуется включать пациентов в клинические исследования новых препаратов [209]. Пациентам с медленным снижением опухолевых маркеров после первых одного-двух циклов ХТ можно интенсифицировать дозу (см. раздел 7.2.3.1.5). Пациентов с постоянным низким, но не нормализовавшимся уровнем β-ХГЧ после ХТ следует наблюдать до полной нормализации показателя. Больным с низким уровнем плато АФП после ХТ проводится хирургическое удаление резидуальной опухоли с послеоперационным мониторированием уровня АФП. Повторная ХТ показана только в случае подтвержденного роста уровня маркеров [210, 211].

7.3.2. Удаление резидуальной опухоли

7.3.2.1. Семинома

У больных семиномой резидуальная опухоль не требует первичного удаления независимо от размеров. Вместо этого рекомендуются регулярные рентгенологический контроль новообразования и определение уровня маркеров [212–215].

У пациентов с семиномой ФДГ-ПЭТ обладает высокой отрицательной прогностической ценностью в отношении оценки состояния резидуальной опухоли. Ложноотрицательные результаты наблюдаются реже, если метод применять не ранее, чем через два месяца после ХТ. Больным с резидуальными очагами > 3 см следует выполнить ФДГ-ПЭТ с целью определения активности данных узлов. Выполнение ФДГ-ПЭТ пациентам с резидуальной опухолью < 3 см необязательно [52, 53].

В случае положительного результата ФДГ-ПЭТ после ХТ без увеличения объема рекомендуется повторное исследование через 6 недель. ФДГ-ПЭТ имеет низкую положительную прогностическую ценность в отношении живых клеток опухоли в резидуальных очагах (большинство размером > 3 см) после ХТ при метастатической семиноме (11–38% в зависимости от подгруппы). Таким образом, в настоящее время рекомендуется проявлять осторожность при определении тактики лечения в случае выявления метаболически активных очагов на ПЭТ [54]. При рентгенологических признаках прогрессирования (увеличение очагов, накапливающих контраст, по данным КТ или метаболическая активность на ФДГ-ПЭТ) показано повторное лечение (как правило, ХТ или ЛТ) [216–218].

У пациентов с сохранением высокого уровня или повышением уровня β-ХГЧ после первой линии ХТ необходимо проводить повторную ХТ. Пациентам с прогрессированием без подъема β-ХГЧ перед началом повторной ХТ необходимо выполнять гистологическую верификацию (например, с помощью биопсии, выполненной малоинвазивным или открытым доступом).

Если показана ЗЛАЭ, ее необходимо проводить в специализированных центрах, поскольку резидуальные очаги трудно удалять вследствие выраженного фиброза [217]. В таких случаях можно сохранить эякуляцию [219].

7.3.2.2. Несеминомные герминогенные опухоли яичка

После проведенной ХТ первой линии по схеме BEP живые опухолевые клетки в резецированной опухоли обнаруживаются только в 6–10% случаев, зрелая тератома – в 50%, а некроз и склероз – в 40% [220]. ФДГ-ПЭТ не рекомендуется для повторного стадирования после ХТ [48–50]. Пациенты с НГОЯ, у которых после ХТ первой линии наступила полная ремиссия (отсутствие признаков заболевания), не нуждаются в операции [221, 222].

К настоящему времени отсутствуют прогностические факторы или калькуляторы риска в отношении гистологического типа опухоли в резидуальных очагах. До того момента, пока новые модели не пройдут внешнюю валидацию, всем пациентам с размером резидуальных очагов > 1 см на КТ с болюсным усилением обязательно проводится хирургическое лечение [223–226].

Остается противоречивой роль хирургического лечения у пациентов с резидуальными очагами < 1 см. Хотя у подавляющего большинства пациентов (> 70%) выявляются фиброз и некротические изменения, следует помнить о риске резидуального рака или тератомы [227]. Сторонники ЗЛАЭ после ХТ для всех пациентов ссылаются на тот факт, что, несмотря на полную рентгенологическую ремиссию, при размере очагов < 10 мм могут выявляться тератома и живые опухолевые клетки [228]. Альтернативным вариантом для пациентов с резидуальными очагами < 1 см является динамическое наблюдение, учитывая показатели рецидива от 6 до 9%, в зависимости от времени наблюдения [221, 222]. В исследованиях с длительностью наблюдения 15,5 лет рецидив развился у 12 из 141 пациентов (9%), несмотря на полный ответ после первичного лечения [222], хотя у 8 из 12 больных лечение рецидива было успешным. У пациентов после спасительной ХТ или высокодозной ХТ в рамках первой или других линий намного выше риск выявления живых опухолевых клеток [229]. По этой причине им необходимо выполнять хирургическое лечение даже при размере резидуальных очагов < 1 см [221, 222].

Если показано удаление резидуальных очагов, проводится удаление всех тканей из зон первичного метастазирования в течение 2–6 недель после окончания ХТ. Следует по возможности выполнять нервосберегающие операции. Появляется все больше данных в поддержку того, что шаблонная резекция с односторонним нервосбережением у отдельных пациентов дает долгосрочные результаты, сопоставимые с двусторонней систематической резекцией у всех пациентов. В то же время не следует выполнять резекцию только резидуальной опухоли (так называемую лампэктомию) [222, 226, 227, 229–232].

В тщательно отобранных случаях при небольшом объеме очагов и при выполнении очень опытным специалистом лапароскопическая ЗЛАЭ дает сопоставимые с открытой операцией результаты, но ее не рекомендуется проводить вне специализированных лапароскопических центров. Согласно последним публикациям, до 30% ЗЛАЭ после ХТ выполняется лапароскопическим доступом [233–235]. Опыт робот-ассистированной ЗЛАЭ в данной группе больных по-прежнему ограничен [236]. Кроме того, описаны атипичные рецидивы, которые чаще развиваются после робот-ассистированной ЗЛАЭ [237].

7.3.3. Время хирургического лечения при рецидиве в нескольких локализациях

В целом хирургическое лечение следует начинать с локализации наиболее объемного очага. Гистологическая картина может отличаться в разных локализациях [223]. При резидуальных очагах в забрюшинном пространстве и в легких наличие фиброза и некротических тканей в забрюшинном пространстве связано с 90%-ной вероятностью аналогичной гистологии в очагах в легких [238]. Если при гистологическом исследовании очагов в первом легком выявляется полный некроз, резекция очагов в контралатеральном легком необязательна, хотя в 20% случаев наблюдается расхождение гистологической картины в обоих легких [239, 240].

7.3.3.1. Качество и объем операции

Операция после ХТ технически сложна. В большинстве случаев ЗЛАЭ после ХТ не требует вмешательства на органах брюшной полости, забрюшинного пространства или магистральных сосудах, однако части пациентов необходимо плановое хирургическое лечение в случае прорастания опухоли (например, почки, поясничной мышцы или крупных сосудов) с последующей реконструкцией (протезирование полой вены или аорты). При выполнении дополнительных сложных операций снижается риск рецидива, но повышается риск осложнений [241, 242]. У пациентов группы умеренного и плохого прогноза с резидуальными очагами > 5 см вероятность вмешательства на сосудах достигает 20% [243]. Таких пациентов необходимо направлять в специализированные центры с возможностью проведения междисциплинарных вмешательств (резекции печени, пластики сосудов, операций на позвоночнике, торакальных операций). В Великобритании даже при централизации лечения медиана числа ЗЛАЭ, выполняемых одним хирургом в год, составляет 6 [244]. В таких центрах значительно ниже показатели периоперационной смертности – 0,8 против 6% [245]. В руках хирурга, специализирующегося на данных операциях, риск местного рецидива снижается с 16 до 3% при более высокой частоте радикального удаления опухоли [246].

7.3.3.2. Спасительная хирургия и хирургия «отчаяния»

Хирургическое удаление резектабельных очагов является потенциально радикальным методом для всех пациентов с резидуальными очагами после спасительной ХТ. Оно позволяет улучшить 10-летнюю выживаемость после первой спасительной ХТ на основе таксанов до 70% [247]. Кроме того, при интенсивной спасительной ХТ хирургическое лечение остается краеугольным методом достижения длительной полной ремиссии у 20% больных [248, 249].

Хирургией «отчаяния» называют резекцию прогрессирующих очагов в случае неэффективности спасительной ХТ (подъем уровня маркеров). Если опухоль резектабельна, в большом проценте случаев удается на длительное время избавить пациентов от заболевания [250].

7.3.3.3. Консолидирующая химиотерапия после хирургического удаления резидуальной опухоли

После удаления некротических тканей или постпубертатной тератомы дальнейшее лечение не показано. В случаях нерадикального хирургического вмешательства у больных с другими вариантами герминогенной опухоли в удаленных очагах определенным группам больных (например, с плохим прогнозом по классификации IGCCCG) может быть проведено два курса адъювантной ХТ, основанной на стандартных дозах цисплатина [230] (следует помнить о кумуляции дозы блеомицина). При обнаружении после радикальной операции жизнеспособной злокачественной герминогенной опухоли, занимающей < 10% общего объема удаленной ткани, особенно у пациентов, изначально относящихся к группе хорошего прогноза по классификации IGCCCG, частота рецидивов очень низкая и адъювантная ХТ не может снизить ее еще больше [251]. При обнаружении живых опухолевых клеток в операционном материале после второй и третьей линий ХТ прогноз, безусловно, ухудшается. В последнем случае проводить послеоперационную ХТ нецелесообразно, поскольку она не улучшает прогноз [252].

7.3.4. Химиотерапия при рецидивах и рефрактерной болезни

Применение химиотерапии на основе цисплатина приводит к длительной ремиссии приблизительно у 50% больных с рецидивом, развившимся после ХТ первой линии, но результаты во многом зависят от ряда прогностических факторов [253]. Режимами выбора в данной ситуации являются четыре курса триплетного режима, который включает цисплатин, ифосфамид и третий препарат: этопозид (PEI/VIP), паклитаксел (TIP) или, возможно, гемцитабин (GIP) (табл. 7.2) [254, 255]. Ни в одном из рандомизированных исследований эти режимы не сравнивались. Из-за потенциально летального риска гематологической токсичности их можно использовать только в сочетании с Г-КСФ и при участии опытного онколога.

В единственном рандомизированном исследовании не показано преимущества в общей выживаемости у пациентов, которые получали три цикла винбластина/ифосфамида/цисплатина (VeIP) + один цикл консолидационной высокодозной ХТ по сравнению с четырьмя циклами VeIP [256]. Вследствие ряда методологических причин такой дизайн исследования считается устаревшим.

Таблица 7.2. Схемы PEI/VIP, TIP и GIP (интервал 21 день)

Химиотерапевтические препараты	Препарат	Доза	Дни введения
PEI/VIP	Цисплатин*	20 мг/м^2	1–5-й
	Этопозид	75–100 мг/м^2	1–5-й
	Ифосфамид**	1200 мг/м^2	1–5-й
TIP	Паклитаксел	250 мг/м^2***	24-часовая инфузия в 1-й день
	Ифосфамид**	1,5 г/м^2	2–5-й
	Цисплатин*	25 мг/м^2	2–5-й
	Альтернативный режим		
	Паклитаксел	175 мг/м^2	1-й день, инфузия в течение 3 часов
	Ифосфамид**	1200 мг/м^2	2–5-й
	Цисплатин*	20 мг/м^2	2–5-й
GIP	Гемцитабин	1000 мг/м^2	1-й + 5-й
	Ифосфамид	1200 мг/м^2	1–5-й
	Цисплатин	20 мг/м^2	1–5-й

* *Плюс инфузионная терапия.*

** *Плюс месна.*

*** *В схеме MRC используют паклитаксел в дозе 175 мг/м^2 с инфузией в течение 3 часов [255].*

Согласно результатам крупных ретроспективных анализов, при рецидиве после первой линии ХТ имеются различные прогностические группы [245, 246]. Прогностическая шкала International Prognostic Factors Study Group (IPFSG) для пациентов с метастатическими ГОЯ, у которых развился рецидив после первой линии ХТ, включает семь ключевых факторов: гистологическая структура, локализация первичного очага, ответ на лечение, интервал без прогрессирования, уровень АФП и β-ХГЧ при повторном лечении, наличие метастазов в печень, кости или головной мозг на момент рецидива [164]. При использовании этих факторов определено пять групп риска с достоверным различием в выживаемости без прогрессии и общей выживаемости (очень низкий риск – минус 1 балл; низкий риск – 0 баллов; промежуточный риск – 1–2 балла; высокий риск – 3–4 балла и очень высокий риск – более 5 баллов). В таблице 7.3 показаны группы риска и соответствующие показатели двухлетней выживаемости без прогрессирования и трехлетней общей выживаемости [164].

Эти данные подтверждены в ряде исследований [257–260]. Прогностическое влияние опухолевых маркеров показано как в рамках первой линии ХТ, так и в случае рецидива опухоли [261]. Хотя переход к индукционной ХТ отрицательно влияет на общую выживаемость, предыдущее использование паклитаксела не оказывает отрицательного влияния на результаты [262].

Во втором анализе когорты IPFSG (n = 1600) показано улучшение общей выживаемости примерно на 10–15% у пациентов всех прогностических групп, которые получали высокодозную повторную ХТ, по сравнению с ХТ стандартными дозами препаратов. Планируется проведение международного рандомизированного исследования Tiger для сравнения высокодозной ХТ с традиционными дозами препаратов у пациентов с рецидивом после первой линии терапии. Если использовать при рецидиве высокодозную ХТ, последовательные циклы лечения высокими дозами карбоплатина и этопозида являются предпочтительными перед одним высокодозным режимом, поскольку позволяют снизить риск летального исхода, связанного с токсичностью [263]. По данным систематического обзора, проведение не менее чем двух высокодозных циклов спасительной ХТ превосходит по эффективности один цикл [264].

Очень важно, чтобы такие пациенты получали лечение в специализированных центрах, участвуя в клинических исследованиях.

Таблица 7.3. Конструкция шкалы IGCCCG-2 [164]

Баллы	**-1**	**0**	**1**	**2**	**3**
Параметр					
Гистологическая структура	Семинома	Несеминома			
Первичный очаг		Яички	Забрюшинное пространство		Средостение
Ответ на лечение		Полная ремиссия/ частичная ремиссия, маркер-отрицательная	Частичная ремиссия, маркер-положительная/ стабилизация заболевания	PD	
Интервал без прогрессирования		> 3 месяца	3 месяца и менее		
Уровень АФП при повторном лечении		Норма	< 1000	1000	
Уровень ХГЧ при повторном лечении		< 1000	1000		
Метастазы в печень, кости, головной мозг		Нет	Да		

Таблица 7.4. Выживаемость без прогрессии и общая выживаемость для всех пациентов в соответствии с прогностической шкалой IGCCCG-2 [246]

	N	**%**	**Отношение риска**	**Двухлетняя выживаемость без прогрессирования**	**Трехлетняя общая выживаемость**
Балл по шкале (N = 1435)					
Очень низкий	76	5,30	1	75,1	77,0
Низкий	257	17,9	2,07	52,6	69,0
Промежуточный	646	45,0	2,88	42,8	57,3
Высокий	351	24,5	4,81	26,4	31,7
Очень высокий	105	7,3	8,95	11,5	14,7
Пропущен	159				

7.3.5. Второй рецидив

К настоящему времени не проводилось рандомизированных исследований, в которых бы оценивали пациентов со вторым рецидивом, но стандартная терапия считается малоэффективной. Больным, которые получили два курса ХТ со стандартной дозой препаратов (первой линии и спасительной ХТ), необходимо назначить высокодозную ХТ в сочетании с аутологичными стволовыми клетками [258]. Тем не менее даже при высокодозной ХТ шанс излечения составляет всего 20–25%.

Рефрактерный процесс: рецидив в течение 4–8 недель после ХТ на основе препаратов платины или прогрессирование на фоне ХТ препаратами платины, а также ранний рецидив после высокодозной ХТ рассматриваются как рефрактерность к цисплатину. В таких случаях показана комбинированная ХТ по схеме гемцитабин/оксалиплатин или тройная комбинация – гемцитабин, оксалиплатин и паклитаксел, при которой показатели ответа составляют 25–45%. У пациентов с хорошей функцией почек можно попробовать повторно использовать цисплатин в комбинации с гемцитабином и паклитакселом [265]. Пациентов со вторым рецидивом рекомендуется включать в клинические исследования в случае неэффективности комбинированной ХТ оксиплатином и гемцитабином.

При хорошем ответе на ХТ и последующем удалении резидуальных очагов шанс на длительное излечение составляет около 15–20% [248, 266].

Таргетная терапия, как правило, неэффективна [267– 270], с ограниченным ответом и быстрым развитием резистентности к брентуксимаба ведотину при ГОЯ, экспрессирующих CD30 [271, 272]. По данным большинства исследований, PD-L1 экспрессируют около 50% опухолевых или инфильтрирующих опухолевых клеток [273, 274]. Несмотря на это, монотерапия ингибиторами иммунных контрольных точек PD-1 не имеет достаточной эффективности [275, 276]. В настоящее время продолжаются исследования по комбинированной терапии ингибиторами PD1/PD-L1 и CTLA4.

7.3.5.1. Поздние рецидивы (возникающие через два года и более после проведения терапии первой линии)

Поздними считаются рецидивы, возникшие через два года и более после проведения терапии первой линии метастатических ГОЯ с резекцией резидуальных очагов или без нее [51]. По данным объединенного анализа, поздние рецидивы развиваются у 1,4% больных семиномой и 3,2% пациентов с НГОЯ [277]. При технической возможности пациентам с поздними рецидивами НГОЯ показано радикальное удаление очагов.

У пациентов с быстро растущим уровнем β-ХГЧ перед полным удалением опухоли эффективен индукционный курс повторной ХТ, но в большинстве случаев хирургическое лечение проводится вне зависимости от уровня опухолевых маркеров для полного удаления всех очагов ГОЯ, зрелой тератомы с соматической трансформацией или без нее [159, 278].

Выживаемость сильнее зависит от гистологических характеристик удаленного образования, чем первичной ГОЯ. Примечательно, что в популяционном исследовании во всех случаях рецидива семиномы определялись живые опухолевые клетки, а у половины больных с первичной НГОЯ выявляется тератома или некроз [279].

Если же выполнение радикального вмешательства невозможно, следует произвести биопсию новообразования с последующим выполнением ХТ на основании результатов гистологического исследования. В этих случаях требуется консультация опытного патологоанатома во избежание неверной интерпретации морфологических изменений после лечения ГОЯ [280]. При получении ответа на спасительную ХТ и переводе опухоли в резектабельное состояние показано хирургическое лечение. При нерезектабельной, но локализованной рефрактерной опухоли следует рассмотреть вопрос о стандартной или стереотаксической ЛТ. Для снижения смертности поздние рецидивы следует лечить только в специализированных центрах, имеющих большой опыт лечения данной категории больных [281].

7.3.6. Лечение больных с метастазами в головной мозг

Метастазы в головной мозг, как правило, являются частью системного прогрессирования и очень редко бывают изолированными. Отдаленная выживаемость пациентов, у которых метастазы в головной мозг выявлены при первичном обращении, составляет 30–50%. Этот показатель еще ниже, если церебральные метастазы обнаруживаются как составляющая системного рецидива (пятилетняя выживаемость не превышает 2–5%) [282, 283]. По данным крупной международной базы данных, включавшей 523 пациента, показатели трехлетней общей выживаемости у пациентов с метастазами в головной мозг на момент первичной диагностики составили 48%, а при метастазах в головной мозг в случае рецидива – 27% [41]. В такой ситуации первичным методом лечения являет-

ся ХТ, которая особенно эффективна в первичных условиях (возможно, даже с интенсификацией дозы), хотя данные литературы свидетельствуют об эффективности мультимодального лечения, в частности у больных с рецидивом [41]. Пациентам с метастазами в головной мозг при рецидиве показана консолидирующая ЛТ даже при полном ответе после ХТ, но этот вариант необходимо тщательно обсуждать при выявлении метастазов до ХТ [284]. При сохраняющихся солитарных метастазах в дальнейшем можно рассмотреть вопрос об их хирургическом удалении в зависимости от общего состояния больного, строения первичной опухоли и локализации метастазов.

7.3.6.1. Рекомендации по лечению метастатических герминогенных опухолей

Рекомендации	**СР**
При небольшом объеме опухоли больным НГОЯ стадии IIA/B с повышенными уровнями маркеров показано проведение 3 или 4 курсов BEP, как и при распространенных НГОЯ хорошего и промежуточного прогноза по классификации IGCCC	Сильная
При стадии IIA/B без повышения уровня маркеров для исключения маркер-негативной эмбриональной карциномы показано гистологическое исследование после ЗЛАЭ или биопсии. При невозможности необходимо через 6 недель провести повторное стадирование заболевания, прежде чем принимать окончательное решение по дальнейшему лечению	Сильная
При метастатических НГОЯ промежуточного прогноза методом выбора является проведение 4 курсов BEP.	Сильная
При метастатических НГОЯ плохого прогноза рекомендуется провести один цикл ХТ по схеме BEP или PEI, в случае плохой функции легких, с последующей оценкой уровня опухолевых маркеров через 3 недели. В случае хорошего снижения уровня маркеров следует продолжить ХТ по схеме BEP (или PEI) до общего количества 4 курсов. При неадекватном снижении показателей необходимо интенсифицировать ХТ	Сильная
При наличии рентгенологически определяемой резидуальной НГОЯ на фоне нормального или нормализующегося уровня маркеров после ХТ показано хирургическое удаление всех определяемых резидуальных очагов	Сильная
При семиноме стадии IIA и выше первой линией лечения может быть ЛТ или ХТ; необходимо информировать пациентов о возможных нежелательных отдаленных осложнениях обоих методов	Сильная
При семиноме стадии IIB необходимо вначале предлагать ХТ (при хорошем прогнозе – 3 курса BEP или 4 курса цисплатина) в качестве альтернативы ЛТ	Сильная
При семиноме стадии IIC и выше проводится ХТ согласно тем же принципам, которые используются при НГОЯ	Сильная

8. Наблюдение после радикального лечения

8.1. Обоснование наблюдения

Основной целью наблюдения в первые пять лет является своевременная диагностика рецидива с целью выбора наименее агрессивных методов радикального лечения [51]. Схема наблюдения зависит от данных гистологии, стадии, вида первичного лечения и эффективности терапии. Каждому пациенту необходимо проводить индивидуализированное наблюдение с согласованием схемы пациентом, врачом и системой здравоохранения. Интервалы между визитами и объем обследования зависят от риска развития и вероятной локализации рецидива у конкретного пациента [285]. Опубликовано всего одно рандомизированное исследование, в котором оценивали различные схемы наблюдения, инструментальную диагностику и опухолевые маркеры [161]. В ряде публикаций представлена важная информация [105, 107, 121, 127, 129, 148, 286–289], которая стала основой для рекомендаций, составленных согласительным комитетом по раку яичка Европейского общества медицинской онкологии [290].

Учитывая риски ионизирующего излучения, связанные с повторным выполнением КТ [291], в последние годы рекомендовано снижать количество исследований [1, 292].

8.2. Минимальные рекомендации по наблюдению

На основании различного риска рецидива, в зависимости от диагноза и первичного лечения, выделяют три основные группы наблюдения:

1) пациенты с семиномой стадии I;
2) пациенты с НГОЯ стадии I, которым проводится активное наблюдение;
3) все больные с метастатическим раком яичка группы хорошего или промежуточного прогноза (по классификации IGCCCG), которым проводилось адъювантное лечение или ХТ с целью излечения, у которых достигнута полная ремиссия, в том числе после хирургического лечения (для семиномы при резидуальных очагах < 3 см или очагах > 3 см и отсутствии метаболической активности на ПЭТ).

Важно отметить, что пациентов, у которых не достигнута полная ремиссия, и больных группы плохого прогноза необходимо наблюдать по индивидуализированной схеме в специализированных центрах.

В таблицах 8.1–8.3 представлены минимальные рекомендации по наблюдению трех различных групп на основании рекомендаций, разработанных на согласительной конференции ESMO [290].

Обычно в экспертных центрах вместо КТ с болюсным усилением можно использовать МРТ органов брюшной полости. В отношении выполнения УЗИ контралатерального яичка, большинство участников конференции проголосовали против повторения УЗИ как в случае отрицательного результата биопсии, так и в случае, если не проводилась биопсия второго яичка [290].

Наблюдение после пяти лет, как правило, не рекомендуется. Очень поздние рецидивы, после пяти лет, встречаются редко, с частотой 0,5% в популяционном анализе [279]. По этой причине целью наблюдения после пяти лет является выявление отдаленных побочных эффектов лечения.

В большинстве случаев поздний рецидив диагностируется при появлении симптомов, однако в 50% случаев семином и НГОЯ отмечается повышение уровня опухолевых маркеров [279, 293]. Важной частью наблюдения является обучение пациентов симптомам рецидива и информированность врачей. При подозрении на рецидив настоятельно рекомендуется сразу же проводить визуализацию и определять уровень опухолевых маркеров.

Таблица 8.1. Рекомендуемый минимальный объем исследований при динамическом наблюдении пациентов с семиномой стадии I или после адъювантной терапии (карбоплатин или ЛТ)

Метод исследования	Год 1	Год 2	Год 3	Годы 4–5	После 5 лет
Опухолевые маркеры ± обращение к урологу	2 раза	2 раза	2 раза	1 раз	Дальнейшее наблюдение зависит от принятой стратегии
Рентгенография органов грудной клетки	–	–	–	–	
КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза	2 раза	2 раза	1 раз через 36 месяцев	1 раз через 60 месяцев	

Таблица 8.2. Рекомендуемый минимальный объем исследований при динамическом наблюдении пациентов с НГОЯ стадии I

Метод исследования	Год 1	Год 2	Год 3	Годы 4–5	После 5 лет
Опухолевые маркеры ± обращение к урологу	4 раза**	4 раза	2 раза	1–2 раза	Дальнейшее наблюдение зависит от принятой стратегии
Рентгенография органов грудной клетки	2 раза	2 раза	Однократно, при ЛВИ	Через 60 месяцев, при ЛВИ	
КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза	2 раза	Через 24 месяца***	1 раз через 36 месяцев*	1 раз через 60 месяцев*	

* *Рекомендовано 50% группы экспертов.*

** *При высоком риске (ЛВИ+) меньшая часть группы экспертов рекомендовала выполнять 6 раз.*

*** *При высоком риске (ЛВИ+) меньшая часть группы экспертов рекомендовала дополнительно выполнять КТ через 18 месяцев.*

Таблица 8.3. Рекомендуемый минимальный объем исследований после адъювантного лечения или полной ремиссии у пациентов с распространенным процессом (за исключением группы плохого прогноза и при отсутствии ремиссии)

Метод исследования	Год 1	Год 2	Год 3	Годы 4–5	После 5 лет
Опухолевые маркеры ± обращение к урологу	4 раза	4 раза	2 раза	2 раза	Дальнейшее наблюдение зависит от принятой стратегии**
Рентгенография органов грудной клетки	1–2 раза	Однократно	Однократно	Однократно	
КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза	1–2 раза	Однократно через 24 месяца	Однократно через 36 месяцев	Однократно через 60 месяцев	
КТ органов грудной клетки	*	*	*	*	

* *При наличии легочных метастазов при диагностике используются аналогичные временные точки, как и для КТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза.*

** *При выявлении тератомы в резидуальной опухоли; пациенты должны оставаться под наблюдением онкоуролога.*

8.3. Качество жизни и отдаленные осложнения после излечения рака яичка

У подавляющего большинства пациентов достигается излечение и показатели пятилетней относительной выживаемости в Западной Европе составляют около 95%. Кроме того, возраст больных раком яичка при диагностике от 18 до 40 лет, поэтому ожидаемая продолжительность жизни после излечения превышает несколько десятилетий [294]. Перед лечением необходимо информировать пациентов о часто встречающихся отдаленных осложнениях, для максимального избегания которых, вероятно, следует соблюдать международные рекомендации.

Лечение ГОЯ стадии I остается противоречивым, и ряд экспертов рекомендуют динамическое наблюдение во всех случаях, тем самым позволяя избежать ненужной адъювантной ХТ [142], в то время как другие подчеркивают важность автономии пациента и считают весьма привлекательной перспективу избежать спасительного лечения с его описанными отдаленными осложнениями [295]. К сожалению, неизвестно, какой вид лечения позволит большинству пациентов избежать отдаленной токсичности, которая в настоящее время считается минимальной или отсутствует после адъювантной ХТ [144, 150, 296].

Во время наблюдения необходимо проводить скрининг и коррекцию известных факторов риска, включая высокое артериальное давление, гиперлипидемию и дефицит тестостерона. При прекращении наблюдения специалист по раку яичка может составить письменный план, в котором будут указаны отдаленные осложнения, рекомендации по образу жизни, риск рецидива и специфические онкологические рекомендации [51, 297]. Ниже представлена неполная информация, и заинтересованные читатели могут обратиться к обзорным статьям по этой теме [294, 297, 298].

8.3.1. Развитие второго рака

Развитие второго рака, связанное с лечением, обычно наблюдается более чем через 10 лет [297]. Рак яичка относится к группе опухолей, часто выявляемых у подростков и молодых людей, у которых выше абсолютный риск развития второго рака, чем у переживших рак в детском или старшем взрослом возрасте

[299]. В исследовании второго рака у 24 309 подростков и молодых людей, переживших рак (возраст при диагностике первичной опухоли 15–39 лет), выявлено 1435 вторых опухолей, несмотря на прогнозируемые 808 случаев, что дает стандартизированное соотношение 1,8. Частота развития второго рака со временем становится крайне высокой, и к 35 годам наблюдения кумулятивные показатели составляют 20,2% (95% ДИ 18,9–21,5) [299].

Риск солидного рака в молодом возрасте повышается после ЛТ и ХТ [297]. Частые локализации второго рака, связанного с ЛТ, включают зону облучения или близкие к ней области (толстая кишка, желудок, поджелудочная железа, мочевой пузырь и мочевыводящие пути) [297]. Кроме того, показана отчетливая связь между дозой облучения и развитием рака желудка и поджелудочной железы [300].

Современные режимы ХТ на основе цисплатина повышают риск развития второго солидного рака на 40% [301]. Описана взаимосвязь между кумулятивной дозой цисплатина и развитием второго рака, особенно в желудочно-кишечном тракте [302]. Поскольку лишь в ряде исследований период наблюдения составил более 25 лет, кумулятивная встречаемость второго рака может быть недооценена. Показано увеличение показателей с 6,5% через 25 лет до 20,2% через 35 лет наблюдения [299]. Развитие второго рака наблюдалось у 9,4% мужчин в Швеции, переживших рак яичка, и половина из них считаются редкими у пациентов в возрасте 40–50 лет [303]. При этом выживаемость у пациентов с раком яичка, у которых развился второй рак, составляет 40% по сравнению с 80% в контрольной группе [303].

По данным Европейского общества по трансплантации крови и костного мозга, при медиане наблюдения 3,8 года второй рак развился у 59 из 5295 пациентов, переживших рак яичка, которые были зарегистрированы после проведения высокодозной ХТ. Среди них у 39% диагностирован лейкоз, а 58% – солидные опухоли. Кумулятивная 20-летняя встречаемость солидных опухолей и лейкоза составила 4,2 и 1,4% соответственно с медианой общей выживаемости после диагностики 8,6 и 34,4 месяца соответственно. Возраст > 40 лет на момент проведения ХТ статистически значимо связан с риском развития лейкоза, но не солидного рака [304].

8.3.2. Лейкемия

В исследовании 40 576 пациентов, переживших рак яичка, наблюдаемое/ожидаемое отношение развития лейкемии (преимущественно острой миелоидной и лимфобластной) составило 2,6 [305]. Риск острой миелоидной лейкемии, по-видимому, связан с дозой цисплатина и этопозида. Увеличение дозы этопозида > 2 г/м2 связано с повышением риска развития лейкемии [306]. Важно помнить о том, что большинство пациентов с раком яичка получают намного более низкую дозу этопозида, поэтому абсолютный риск после 3–4 курсов ХТ по схеме BEP очень низкий, а у пациентов, которым требуется высокодозная ХТ с превышением этого порога, частота развития острой миелоидной лейкемии не превышает 1,5%. Описана связь между кумулятивной дозой цисплатина и риском острой миелоидной лейкемии. ХТ-индуцированная лейкемия, как правило, диагностируется в первые 10 лет после лечения рака яичка и имеет очень плохой прогноз [307].

8.3.3. Инфекционные осложнения

У пациентов, переживших рак яичка, которые получали ХТ, риск смерти от инфекции выше, чем у здоровых лиц (стандартизированное отношение смертности 2,48, 95% ДИ 1,70–3,50) [308]. Возможно, это связано с длительной супрессией костного мозга, хотя в основе этого риска могут лежать осложнения спасительной терапии (которые достоверно не регистрируются), обширное или последующее хирургическое лечение. Кроме того, бессимптомный легочный фиброз средостения после ЛТ и/или ХТ блеомицином связан с повышенным риском развития летальной пневмонии через многие годы после лечения.

8.3.4. Легочные осложнения

После ХТ у пациентов, переживших рак яичка, примерно в 3 раза повышен риск смерти от легочных заболеваний, чем в общей популяции [308]. Частота отдаленной блеомицин-ассоциированной легочной токсичности составляет от 7 до 21%, и она приводит к летальному исходу у 1–3% больных [309]. У пациентов, которые получили более высокую кумулятивную дозу цисплатина, и/или с операциями на легких в анамнезе показатели дыхательной функции ниже, чем у больных, перенесших только хирургическое лечение [299]. Примечательно, что легочные осложнения связаны с кумулятивной дозой цисплатина, но не зависят от дозы блеомицина [310]. Напротив, в метаанализе по ХТ при раке яичка, включавшем данные 6498 пациентов, показано статистически значимое влияние блеомицина на показатели легочной токсичности всех степеней [311]. По данным Lauritsen и соавт., в датской когорте в течение более пяти лет почти у всех 565 пациентов, переживших рак яичка, восстановилась функция легких [312]. Следует отметить, что функция легких не связана с такими факторами риска, как снижение функции почек, возраст, курение табака и кумулятивная доза ХТ, но она имеет связь с риском тромбоэмболии легочной артерии, операций на легких и группой плохого прогноза IGCCCG [312]. У 234 пациентов, переживших рак яичка группы хорошего прогноза, применение блеомицина не влияло на легочную токсичность, сложность хирургического лечения или послеоперационные осложнения ЗЛАЭ после проведения ХТ, не связанные с дыхательной системой [313].

По данным канадского исследования, включавшего 212 больных, переживших рак яичка, которые получали ХТ на основе блеомицина, частота пневмонита составила 34% (n = 73), и в 75% случаев он протекал бессимптомно [314]. В многофакторном анализе показано, что использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора не повышало риск пневмонита, связанного с блеомицином, и не влияло на тяжесть симптоматического пневмонита. Кроме того, выявлена статистически незначимая тенденция к увеличению риска пневмонита, связанного с блеомицином, у пациентов, у которых на фоне ХТ наблюдалось снижение функции почек [314].

8.3.5. Сердечно-сосудистая смертность

Тромбоэмболические явления (преимущественно венозные) встречаются чаще у пациентов, переживших рак яичка, чем у молодых мужчин, которые получают ХТ по поводу других опухолей [315]. Использование низких доз гепарина во время ХТ позволяет профилактировать тромбоэмболические осложнения [316], хотя отсутствуют доказательства 1-го уровня. У пациентов, переживших рак яичка, выше смертность

от сердечно-сосудистых заболеваний, чем в общей популяции (отношение шансов [ОШ] 5) [308, 317, 318]. Кроме того, они чаще встречаются у больных, которым проводилась ХТ, по сравнению с мужчинами, перенесшими только хирургическое лечение [149, 319]. Feldman и соавт. использовали шкалу Фрамингема (FRS) у 787 пациентов, переживших рак яичка, и сравнили результаты с контрольной группой [320]. Показатели шкалы не отличались в зависимости от схемы ХТ (три курса BEP или четыре курса EP), а также у пациентов с раком яичка и контрольной группой, хотя больные раком яичка в 3 раза реже курили и в целом проявляли большую физическую активность. При этом показатели шкалы были выше у пациентов с более низким образованием и низкой физической активностью, и они представляют собой подгруппу высокого риска, в которой требуется более интенсивное наблюдение и консультирование [320].

Метаболический синдром является сильным прогностическим фактором сердечно-сосудистых заболеваний, и его компоненты: артериальная гипертензия, ожирение и гиперхолестеринемия – выявляются чаще по мере интенсификации лечения (ОШ 9,8) [318, 321, 322]. Гипогонадизм повышает риск развития инсулинорезистентности, запускающей развитие метаболического синдрома и повышающей риск сердечно-сосудистых заболеваний. Bogefors и соавт. показали, что в большинстве случаев связь между лечением рака яичка и метаболическими параметрами становится статистически незначимой после поправки на гипогонадизм, свидетельствуя о том, что он может быть медиатором ряда поздних осложнений, которые, как правило, относят к последствиям терапии рака яичка [323]. Циркулирующая резидуальная платина в крови может провоцировать эндотелиальный стресс и вызывать артериальную гипертензию [324]. Кроме того, воздействие циркулирующей платины связано с парестезией, гипогонадизмом и гиперхолестеринемией [316].

Физическая активность снижает риск метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний. Высокоинтенсивная аэробная интервальная нагрузка в течение 12 недель повышает тонус сердечно-сосудистой и дыхательной системы и положительно влияет на различные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и косвенные маркеры смертности у пациентов, переживших рак яичка, по сравнению со стандартным подходом, например тренировками без контроля [325]. Однако во время ХТ на основе цисплатина высокоинтенсивная аэробная интервальная нагрузка может быть опасной, поскольку исследование, в которое планировалось включить 94 пациента, завершилось после набора 19 пациентов и развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений у 3 из 9 больных [326]. У 2 пациентов развилась тромбоэмболия легочной артерии (на 7-й и 9-й дни второго цикла по схеме BEP), а еще у одного – инфаркт миокарда (на 7-й день третьего цикла по схеме BEP). Хотя трудно сделать выводы на основании такого небольшого числа пациентов, наблюдаемые осложнения превысили ожидаемый 5%-ный риск тромбоэмболии во время ХТ на основе цисплатина или в ближайшем периоде, вследствие чего авторы не рекомендуют использовать высокоинтенсивную аэробную интервальную нагрузку во время ХТ на основе цисплатина у пациентов с раком яичка.

8.3.6. Феномен Рейно

Феномен Рейно, связанный с ХТ, описан до появления цисплатина и, как правило, развивается после применения блеомицина [327, 328]. Считается, что цисплатин вносит вклад в вазоспазм, индуцированный холодом, поскольку Vogelzang и соавт. показали, что частота феномена Рейно была выше после ХТ по схеме CVB, чем после применения только винбластина и блеомицина (41 и 21% соответственно) [329].

8.3.7. Нейротоксичность

Частота дозозависимого нарушения сенсорных функций, дистальной парестезии с поражением длинных волокон по типу «перчаток» и «чулок» у пациентов, переживших рак яичка, которые получали ХТ на основе цисплатина, составляет 29% по сравнению с 10% у больных, перенесших только орхифуникулэктомию [318, 330]. Проведение пяти и более циклов ХТ повышает частоту этого симптома до 46%. Паклитаксел-индуцированная острая нейропатия включает острый болевой синдром, который обычно развивается в течение 3–7 дней после введения препарата. В течение многих лет после проведения ХТ в крови пациентов, переживших рак яичка, определяется платина, и интенсивность парестезии сильнее связана с уровнем платины, чем с кумулятивной дозой цисплатина [324]. У пациентов с более выраженным снижением уровня платины в крови во время наблюдения ниже риск усиления звона в ушах или парестезий в руках [331].

8.3.8. Когнитивные функции

Появляются данные о том, что ХТ может снижать когнитивные функции, вызывая «химитерапевтический мозг». Amidi и соавт. показали изменения в структуре нейронных сетей в головном мозге после ХТ на основе цисплатина [332]. Изменение функции головного мозга может обусловливать снижение со временем специфических и неспецифических когнитивных функций после ХТ у пациентов, переживших рак яичка.

8.3.9. Ототоксичность

Ототоксичность, вызванная цисплатином, проявляется звоном в ушах и нарушением слуха, в особенности на частотах 4000 Гц и выше, и связана с повреждением наружных волосковых клеток во внутреннем ухе [318, 333–335]. Нарушение слуха и звон в ушах встречаются значительно чаще после применения 50 мг/м2 цисплатина в течение двух дней по сравнению с дозой 20 мг/м2, вводимой 5 дней (ОШ 5,1 и 7,3 соответственно), что свидетельствует о более высоком влиянии пиковой концентрации, чем кумулятивной дозы [330]. В исследованиях показана статистически значимая связь между генотипом глутатион-S-трансферазы и риском развития цисплатин-индуцированной ототоксичности [336, 337]. Остается надеяться, что накопление данных по патогенезу и предрасположенности к этому осложнению позволит в будущем более индивидуализировано подходить к лечению.

8.3.10. Нефротоксичность

ХТ на основе цисплатина может привести к отдаленному нарушению функции почек у 20–30% пациентов с раком яичка [316, 319, 321]. У пациентов с раком яичка нарушено выведение цисплатина почками, а блеомицин несет риск другой токсичности, например пневмонита [338, 339]. Однако при анализе 1206 пациентов в Дании, переживших рак яичка, не выявлено связи между нарушением функции почки, вызванным ХТ, и другими видами токсичности [317]. Функция почек хуже восстанавливается после пяти и более циклов по схеме BEP по сравнению с тремя циклами [322]. Оценка скорости клубочковой фильтрации (СКФ) зависит от использования креатинина или цистатина, и последний показатель переоценивает СКФ у пациентов, переживших рак яичка, которые получали цисплатин, хотя этого различия не наблюдалось у мужчин с хронической почечной недостаточностью, связанной с нефрологическими заболеваниями [340].

8.3.11. Гипогонадизм

Нарушение эндокринной функции яичка включает недостаточную выработку тестостерона и/или компенсаторное повышение уровня ЛГ. У пациентов, переживших рак яичка, которые получали ХТ, чаще снижен уровень тестостерона, чем у больных, перенесших только хирургическое лечение, или у здоровых лиц [296, 318, 338, 341]. Компенсированная дисфункция клеток Лейдига у пациентов, переживших рак яичка (нормальный уровень тестостерона или повышенный уровень ЛГ), не связана с симптомами депрессии, тревожности, сексуальной дисфункции, усталости или нарушением общего качества жизни, оцениваемого пациентами, поэтому таким пациентам не требуется заместительная гормональная терапия [342].

Гипогонадизм повышает риск инсулинорезистентности и соответственно метаболического синдрома, который в свою очередь в дальнейшем может приводить к сердечно-сосудистым заболеваниям [323]. Wiechno и соавт. показали снижение уровня тестостерона и повышение уровня ЛГ и ФСГ в течение года после лечения одностороннего рака яичка [343]. Хотя описаны четкие признаки осложнений, связанных с гипогонадизмом, и несмотря на установленную связь с низким уровнем тестостерона и метаболическим синдромом, при медиане наблюдения 10 лет не выявлено убедительной зависимости между дисфункцией клеток Лейдига и риском метаболического синдрома [344]. Более того, в литературе убедительно не доказана польза заместительной терапии тестостероном. В настоящее время в Дании проводится рандомизированное исследование, в котором, возможно, будут получены данные 1-го уровня доказательности [345].

Согласно результатам многоцентрового исследования, ХТ статистически значимо повышает риск эректильной дисфункции (ОШ 4,2) [318].

Из 481 пациентов в Северной Америке, переживших рак яичка, которые получали ХТ по современным схемам на основе цисплатина, у 38% выявлен гипогонадизм (определялся как или уровень тестостерона ≤ 3,0 нг/мл, или проведение заместительной гормональной терапии) [346]. Гипогонадизм был связан с различными неблагоприятными исходами, и риск его развития увеличивался с возрастом и наличием ожирения [347].

8.3.12. Усталость

Хроническая усталость описывается как субъективное ощущение эмоциональной, физической и/или когнитивной усталости, которая не проходит после отдыха и сохраняется в течение более 6 месяцев. У пациентов с хронической усталостью, переживших рак яичка, определяется статистически более высокий уровень С-реактивного протеина и антагониста рецептора интерлейкина-1 [346]. Кроме того, в срезовом норвежском исследовании у пациентов, переживших рак яичка, была выше частота хронической усталости (16%) в отдаленном периоде по сравнению с подобранной по возрасту общей популяцией (10%) [184]. Следует отметить, что частота хронической усталости в течение 10 лет увеличивается с 15 до 27% [348].

8.3.13. Качество жизни

На фоне ХТ временно нарушается качество жизни, включая потерю аппетита, повышенную усталость, усиление одышки и снижение социальной и физической активности [184]. При сравнении трех или четырех курсов ХТ по схеме BEP у пациентов группы хорошего прогноза по всем показателям наблюдается преимущество трех курсов [183]. Через 1–2 года у 1/3 пациентов отмечается улучшение общего качества жизни после ХТ, хотя 1/5 больных по-прежнему предъявляют жалобы на нарушение функций, без различий между лечебными группами. При адъювантном лечении НГОЯ клинической стадии I не выявлено различий в качестве жизни в ближайшем и отдаленном периоде (5 лет) между ЗЛАЭ и одним курсом ХТ по схеме BEP [152]. Тревожность, депрессия, страх рецидива рака и стресс могут влиять на качество жизни, связанное со здоровьем, у пациентов, переживших рак яичка. В обзоре Smith и соавт. из австралийской группы по раку яичка показаны значительные вариации тяжести и распространенности каждого из симптомов, возможно вследствие использования различных опросников, а также культурных различий [349]. Клинически значимая тревожность описывается примерно у 1 из 5 пациентов, переживших рак яичка, стресс – у 1 из 7, что превышает показатели в общей популяции. Депрессия не всегда выявляется чаще, чем у здоровых лиц, но каждый третий пациент имеет страх рецидива рака. Низкие психологические показатели чаще встречаются у неженатых и безработных пациентов с низким социально-экономическим статусом и сопутствующими заболеваниями, а также у больных, испытывающих более тяжелые симптомы/побочные эффекты или использующих пассивные стратегии преодоления стресса. Эти данные во многом соответствуют результатам более раннего исследования пациентов, переживших рак яичка (n = 486), посвященного оценке качества жизни. В нем показано умеренное, но статистически значимое увеличение тревожности и депрессии; более высокая распространенность тревожности умеренной/крайне тяжелой степени (19%) и депрессии (20%) и статистически значимое снижение большинства психологических аспектов качества жизни, связанных со здоровьем. Авторы не обнаружили психосоциальных факторов (совладание с беспомощностью/безнадежностью и плохая социальная поддержка), которые бы коррелировали с психологическим дистрессом и снижением общего качества жизни, связанного со здоровьем [350].

По данным исследования, проведенного в Германии, у пациентов с раком яичка частота клинически значимой депрессии составила 6,1%, а депрессии в целом – 7,9%. Кроме того, высокие показатели физических симптомов и наличие детей связаны с более высокими показателями тревожности и депрессии [351].

При отдаленном наблюдении 2479 датских пациентов, переживших рак яичка, показана более выраженная тревожность при двусторонних опухолях, чем при односторонних [352].

В небольшой подгруппе больных (около 11%) диагноз рака яичка был травматичным, поскольку они страдали посттравматическим стрессовым расстройством в отдаленном периоде, со статистически значимым снижением качества жизни [353]. Авторы рекомендовали, чтобы врачи оценивали симптомы стресса при контрольных визитах для своевременного выявления пациентов, нуждающихся в поддержке.

В датском исследовании оценивали сексуальную функцию и удовлетворенность у 2260 пациентов, переживших рак яичка. Эректильная дисфункция выявляется у больных, которым проводилась ЛТ, ХТ по схеме BEP с последующей резекцией резидуальных образований или более одной линии терапии. В последней группе также описано нарушение оргазмической функции. После ЛТ у статистически значимо большего числа мужчин наблюдается общее снижение сексуальной удовлетворенности, а во всех других группах не выявлено различий по общей удовлетворенности, удовлетворенности половым актом и сексуальному влечению [354].

9. Стромальные опухоли яичка

9.1. Классификация

НГОЯ яичка включают опухоли стромы полового тяжа, или гонадной стромы, а также различные неспецифические стромальные опухоли. Характеристика разных гистологических подтипов опухолей яичка приведена в соответствии с адаптированной классификацией ВОЗ 2016 г. [23].

9.1.1. Эпидемиология и прогноз

Стромальные опухоли составляют менее 5% всех опухолей яичка. При анализе популяционных реестров в США (Национальной онкологической базы данных и базы «Наблюдение, эпидемиология и конечные результаты») показано, что первичные злокачественные опухоли из клеток Лейдига или Сертоли выявляются у 0,39–0,59% пациентов. Из них у 71–79% диагностируется опухоль из клеток Лейдига, а у 21–29% – из клеток Сертоли [355, 356]. Медиана возраста при диагностике составляет 39 и 47 лет для злокачественных опухолей из клеток Сертоли и Лейдига соответственно. На момент

диагностики 96% опухолей из клеток Лейдига имеют клиническую стадию I, а 22–35% опухолей из клеток Сертоли – клиническую стадию II/III [356].

Показатели одно- и пятилетней общей выживаемости при опухолях из клеток Лейдига клинической стадии I составляют 98% (95% ДИ 96–100) и 91% (95% ДИ 85–96) соответственно, а для опухолей из клеток Сертоли – 93% (95% ДИ 83–100) и 77% (95% ДИ 62–95) соответственно (p = 0,015). Авторы пришли к выводу, что пятилетняя выживаемость при опухолях из клеток Лейдига и Сертоли клинической стадии I ниже, чем при ГОЯ стадии I, а прогноз опухолей из клеток Сертоли статистически значимо хуже, чем опухолей из клеток Лейдига [355]. Наличие метастазов при первичной диагностике является единственным неблагоприятным прогностическим фактором для канцероспецифической выживаемости [357].

В литературе представлены ограниченные данные по проведению местного и системного лечения стромальных опухолей яичка. После органосохраняющей операции частота местного рецидива достигает 9,5% [358].

По данным систематического обзора [359], в котором анализировали влияние ранее описанных морфологических факторов риска на наличие микрометастазов у пациентов со стромальными опухолями яичка клинической стадии I, каждый дополнительный фактор риска повышает риск микрометастазов ($p < 0,001$). Показатели пятилетней выживаемости без микрометастазов составляют 98,1% у пациентов с < 2 факторами риска и 44,9% у больных с ≥ 2 факторами ($p < 0,001$). Хотя в литературе недостаточно данных, чтобы дать строгие рекомендации, пациентам с локализованными опухолями можно предлагать органосохраняющее лечение в качестве альтернативы радикальной орхифуникулэктомии, а стратификация пациентов по риску может положительно влиять на тактику адъювантной терапии [360]. Эти данные свидетельствуют о важности крупных баз для оценки эффективности лечения редких опухолей.

9.2. Опухоли из клеток Лейдига

9.2.1. Эпидемиология

На долю опухолей из клеток Лейдига приходится около 1–3% всех опухолей яичка у взрослых [361, 362] и 3% новообразований данной локализации у младенцев и детей [362]. У взрослых опухоль наиболее часто встречается на третьем – шестом десятилетиях жизни с примерно одинаковой частотой в каждом из десятилетий. Другой пик заболеваемости наблюдается у детей 3–9 лет. Лишь 3% опухолей из клеток Лейдига являются двусторонними [361]. Эти опухоли развиваются у 8% больных синдромом Клайнфельтера [362].

9.2.2. Патологическая анатомия опухолей из клеток Лейдига

Опухоли из клеток Лейдига – наиболее распространенный тип опухолей стромы полового тяжа/гонадной стромы. Макроскопически данные новообразования имеют четкие границы и обычно диаметр до 5 см. Опухоли из клеток Лейдига имеют солидную структуру, желтый или желто-коричневый цвет, в 30% случаев в них встречаются участки кровоизлияний или некроза. Микроскопически данные опухоли состоят из клеток полигональной формы с эозинофильной цитоплазмой, иногда содержащей кристаллы Рейнке, ядром правильной формы, солидной структуры с капиллярной стромой. Клетки экспрессируют виментин, ингибин, протеин S-100, стероидные гормоны, кальретинин и цитокератин (фокально) [81].

Около 10% опухолей из клеток Лейдига злокачественные, признаками этого служат [363, 364]:

- большой размер (> 5 см);
- пожилой возраст;
- повышенная митотическая активность (> 3 митозов в 10 полях зрения при большом увеличении);
- сосудистая инвазия;
- клеточная атипия;
- повышенная экспрессия MIB-1;
- участки некроза;
- инфильтративный рост;
- распространение за пределы паренхимы яичка;
- анеуплоидия ДНК.

9.2.3. Диагностика

Пациенты обращаются с безболезненным увеличением пораженного яичка в размерах, или же опухоль может быть выявлена случайно на УЗИ. В 80% случаев развиваются гормональные нарушения в виде повышения концентраций эстрогена, эстрадиола, а также низкого уровня тестостерона,

повышения уровня ЛГ и ФСГ [365, 366]. Уровень опухолевых маркеров ГОЯ (АФП, -ХГЧ, ЛДГ и ПЩФ) при опухолях из клеток Лейдига всегда в норме. Приблизительно у 10% взрослых пациентов развивается гинекомастия [366, 367].

Перечень диагностических исследований должен включать определение уровня маркеров опухолей яичка, гормонов (по крайней мере тестостерона, ЛГ и ФСГ, при необходимости эстрогена, эстрадиола, прогестерона и кортизола), УЗИ обоих яичек, а также КТ органов грудной клетки и брюшной полости. При УЗИ может быть обнаружен небольшой гипоэхогенный очаг с четкими контурами и признаками гиперваскуляризации, однако признаки опухолей из клеток Лейдига вариабельны и неотличимы от таковых при ГОЯ [37]. УЗИ с контрастным усилением [36] или МРТ с контрастным усилением [44] улучшают диагностику. Доля диссеминированных опухолей среди опубликованных наблюдений составляет менее 10%. В трех крупных исследованиях с длительным наблюдением, включавших 83 больных, метастазы обнаружены в 18 случаях (21,7%) [361, 363, 368], а в пяти недавно опубликованных исследованиях с длительным наблюдением у 156 пациентов выявлены только две метастатические опухоли (1,3%) [355, 366, 367, 369, 370].

Чаще всего выявляются метастазы в забрюшинные лимфоузлы (60%), легкие (38%) или печень (29%). Согласно анализу серий наблюдений, к факторам риска относятся возраст, крупный размер опухоли и наличие любых неблагоприятных факторов [371].

9.3. Опухоли из клеток Сертоли

9.3.1. Эпидемиология

Опухоли из клеток Сертоли составляют менее 1% опухолей яичка. Средний возраст при диагностике – 45 лет, в редких случаях данные новообразования выявляются у мужчин моложе 20 лет [372, 373]. Изредка опухоли из клеток Сертоли могут развиваться у пациентов с синдромом нечувствительности к андрогенам или синдромом Пейтца–Егерса [374].

9.3.2. Патоморфология опухолей из клеток Сертоли

Опухоли из клеток Сертоли имеют четкий контур, желтую, коричневую или белую окраску. Их средний диаметр составляет 3,5 см [372]. Микроскопически данные новообразования состоят из клеток с вакуолизированной эозинофильной или бледной цитоплазмой. Ядра имеют правильную форму, с бороздками, могут содержать включения. Клетки формируют трубчатые или солидные структуры, возможно наличие тяжей клеток или сетчатых структур. Строма тонкая, с многочисленными капиллярами, но в некоторых случаях преобладает склероз. Клетки экспрессируют виментин, цитокератины, ингибин (40%) и протеин S-100 (30%) [372]. Частота злокачественных опухолей из клеток Сертоли варьирует от 10 до 22%. Признаками злокачественности опухоли из клеток Сертоли являются [375, 376]:

- большой размер опухоли (> 5 см);
- повышенная митотическая активность (> 5 митозов в 10 полях зрения при большом увеличении);
- плеоморфные ядра с ядрышками;
- некрозы;
- сосудистая инвазия.

9.3.2.1. Классификация

Описаны три подтипа опухолей из клеток Сертоли [373]:

- классическая опухоль из клеток Сертоли [373];
- крупноклеточная кальцифицирующая форма с характерными кальцинатами [377, 378];
- склерозирующая форма [379, 380].

9.3.3. Диагностика

Пациенты обращаются с безболезненным увеличением пораженного яичка в размерах, или же опухоль может быть выявлена случайно на УЗИ. Большинство классических опухолей из клеток Сертоли односторонние и одиночные. Гормональные нарушения при данных новообразованиях встречаются редко, хотя в некоторых случаях может наблюдаться гинекомастия [381]. Маркеры опухолей яичка АФП, -ХГЧ, ЛДГ и ПЩФ всегда отрицательные. Обследование должно включать определение уровня маркеров опухолей яичка (АФП, -ХГЧ, ЛДГ), гормонов (по крайней мере тестостерона, ЛГ и ФСГ, при необходимости эстрогена, эстрадиола, прогестерона и кортизола), УЗИ обоих яичек, а также КТ органов грудной клетки и брюшной полости. При УЗИ опухоли из клеток Сертоли обычно гипоэхогенны, однако визуальные характеристики могут быть различными и не отличаться от таковых при ГОЯ [382]. Только крупноклеточная кальцифицирующая форма имеет характерную картину с яркими гиперэхогенными фокусами, обусловленными накоплением солей кальция

[381]. Метастазы описаны всего в 12% случаев классической опухоли из клеток Сертоли. В целом пациенты с метастазами старше и, как правило, имеют пальпируемую опухоль более чем с одним признаком злокачественности [382].

Крупноклеточная кальцифицирующая форма выявляется у молодых мужчин и ассоциирована с генетическими синдромами (комплексом Карнея [382] и синдромом Пейтца–Егерса [374]) или, примерно в 40% случаев, с эндокринными нарушениями. В 44% наблюдений эти опухоли являются двусторонними, как синхронными, так и метахронными. В 28% случаев встречается мультифокальное поражение [378].

До 20% крупноклеточных склерозирующих опухолей являются злокачественными. Имеются данные о том, что варианты с ранним и поздним началом заболевания при данной форме могут иметь различный риск метастазирования (5,5 против 23%) [378].

При нечастом склерозирующем типе опухоли локализуются в одном яичке, а средний возраст пациентов составляет около 40 лет. Метастазы встречаются редко [380].

9.4. Лечение опухолей из клеток Лейдига и Сертоли

Больным с бессимптомными новообразованиями яичка небольших размеров часто ставится диагноз ГОЯ и выполняется орхифуникулэктомия. Однако при наличии небольшого непальпируемого интрапаренхиматозного узла на УЗИ настоятельно рекомендуется выполнение резекции яичка с последующим гистологическим исследованием полученного материала. Частота доброкачественной гистологии может достигать 80% [383]. У пациентов с гинекомастией и другими гормональными нарушениями необходимо помнить о возможности негерминогенных опухолей и отказываться от немедленной орхифуникулэктомии. Если в замороженном срезе или в парафиновом блоке обнаруживается ГОЯ, рекомендуется орхифуникулэктомия (при условии, что контралатеральное яичко интактно).

В случае ранней диагностики и лечения при опухолях из клеток Лейдига наблюдаются хорошие отдаленные результаты, даже несмотря на возможность метастазирования. При стромальных опухолях с гистологическими признаками злокачественности, особенно у пожилых пациентов, с целью предотвращения метастазирования [355, 384] или для достижения отдаленной выживаемости при опухолях стадии IIA [385] целесообразно выполнение орхифуникулэктомии и ЗЛАЭ. Профилактическая ЗЛАЭ у пациентов с клинической стадией I без характеристик высокого риска неоправданна [386].

Опухоли с метастазами в лимфатических узлах, легких, печени и костях нечувствительны к ХТ и ЛТ, для них характерна низкая выживаемость [355, 384]. В настоящее время нельзя дать рекомендации по лечению этой группы больных.

9.5. Гранулезоклеточные опухоли

Гранулезоклеточные опухоли встречаются редко. Выделяют ювенильный вариант и гранулезоклеточную опухоль взрослых. В литературе описано менее 100 случаев с преобладанием ювенильного типа.

- Ювенильный вариант считается доброкачественным. Это наиболее частая врожденная опухоль, составляющая 1–5% всех препубертатных новообразований яичка. Характерной чертой этого типа опухолей является кистозная структура [387, 388].
- Средний возраст возникновения взрослого варианта гранулезоклеточной опухоли яичка составляет 45 лет. При морфологическом исследовании типичными признаками являются однородность, желто-серый цвет опухоли, продолговатые клетки с бороздками, формирующие микрофолликулярные скопления и тельца Колл-Экснера [389].

Доля злокачественных опухолей составляет около 20%. К признакам, позволяющим заподозрить злокачественную природу, относятся сосудистая и лимфатическая инвазия, некрозы, инфильтрация краев опухоли и размер > 4 см. Митотическая активность может варьировать и не имеет прогностической значимости [390].

9.6. Текома/ксантоматозная текаклеточная фиброма

Эти опухоли встречаются очень редко и имеют различную гистологию, включая минимальную инвазию в окружающую ткань яичка, большое количество клеток и повышенную митотическую активность. При иммуногистохимическом окрашивании могут определяться различные маркеры, поэтому они не имеют диагностического значения. Опухоли всегда имеют доброкачественный характер [391].

9.7. Другие опухоли стромы полового тяжа/гонадной стромы

Опухоли стромы полового тяжа могут включать опухоли с неполной дифференцировкой или смешанные формы. Опубликовано ограниченное количество наблюдений опухолей стромы полового тяжа с неполной дифференцировкой и ни одного случая с развитием метастазов. При смешанных

формах необходимо указывать все гистологические составляющие опухоли. Клиническое течение опухолевого процесса, скорее всего, будет определяться преобладающим или наиболее агрессивным компонентом опухоли [392].

9.8. Опухоли из герминогенных клеток и клеток гонадной стромы/стромы полового тяжа (гонадобластомы)

У ряда пациентов с нарушением полового развития имеются наружные половые органы смешанного типа и повышен риск ГОЯ. Термин «гонадобластома» используется, если гнезда клеток герминогенного эпителия в опухоли окружены элементами стромы полового тяжа. В 40% случаев наблюдаются двусторонние опухоли. Прогноз коррелирует с инвазивным ростом герминогенного компонента [393, 394].

При диффузном расположении герминального и стромального компонентов опухолевая природа герминогенных клеток ставится под сомнение. Некоторые авторы считают, что в этом случае сами герминогенные клетки не являются опухолевыми, а лишь окружены стромальной опухолевой тканью [395].

9.9. Редкие опухоли яичка

9.9.1. Эпителиальные опухоли яичникового типа

Данные опухоли имеют сходство с эпителиальными опухолями яичников, имеют кистозную структуру со слизистыми включениями. Микроскопическая картина идентична таковой при опухолях яичников, а развитие подобно развитию различных эпителиальных вариантов опухолей яичников. Некоторые образования типа опухолей Бреннера являются злокачественными [81].

9.9.2. Опухоли выносящих канальцев и сети яичка

Эти опухоли встречаются очень редко. Имеются сообщения о доброкачественном (аденома) и злокачественном (аденокарцинома) вариантах. Для последнего характерен местный рост, а показатели однолетней смертности достигают 40% [396].

9.9.3. Опухоли неспецифической стромы (доброкачественные и злокачественные)

Данные опухоли встречаются крайне редко. По своим характеристикам, лечебной тактике и прогнозу они аналогичны саркомам мягких тканей.

10. Литература (представлена в конце издания)

11. Конфликт интересов

Все члены рабочей группы ЕАУ по раку яичка предоставили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация доступна на сайте ЕАУ: http://www.uroweb.org/guidelines/. Данные рекомендации были созданы при финансовой поддержке ЕАУ. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. ЕАУ – некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций ЕАУ не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.

12. Информация по цитированию

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

Ссылка на полную версию рекомендаций оформляется следующим образом:
EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress, Amsterdam, the Netherlands, 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.

Если требуется издатель и/или местоположение:
EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/

Ссылки на отдельные рекомендации оформляются следующим образом:
Имена авторов. Название источника. Тип публикации. ISBN. Издатель и его местоположение, год.

Клинические рекомендации по раку полового члена

O.W. Hakenberg (председатель), E. Compérat, S. Minhas, A. Necchi, C. Protzel, N. Watkin (вице-председатель)

Помощники в составлении рекомендаций: R. Robinson

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: М.И. Волкова

© Европейская ассоциация урологов, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ 4
   1.1. Цели и задачи 4
   1.2. Состав рабочей группы 4
   1.3. Доступные публикации 4
   1.4. История публикаций 4
   1.5. Резюме по изменениям 4

2. МЕТОДЫ 6
   2.1. Поиск данных 6

3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ 6
   3.1. Определение рака полового члена 6
   3.2. Эпидемиология 7
   3.3. Факторы риска и профилактика 8
   3.4. Патоморфология 9
      3.4.1. Подготовка препарата 10
      3.4.2. Морфологическое заключение 10
      3.4.3. Определение степени злокачественности 10
      3.4.4. Морфологические прогностические факторы 11
      3.4.5. Рак полового члена и вирус папилломы человека 11

4. СТАДИРОВАНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ 12
   4.1. Классификация TNM 12
      3.4.6. Биопсия полового члена 12
      3.4.7. Интраоперационное гистологическое исследование срезов 12
      3.4.8. Рекомендации по патоморфологическому исследованию препарата 12
   4.2. Рекомендации по стадированию и классификации 13

5. ДИАГНОСТИКА И СТАДИРОВАНИЕ 14
   5.1. Первичная опухоль 14
   5.2. Регионарные лимфоузлы 14
      5.2.1. Непальпируемые лимфоузлы 14
      5.2.2. Пальпируемые лимфоузлы 14
   5.3. Отдаленные метастазы 14
   5.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике и стадированию рака полового члена 15

6. ЛЕЧЕНИЕ 15
   6.1. Первичная опухоль 15
      6.1.1. Лечение поверхностного неинвазивного рака (карцинома *in situ*) 15
      6.1.2. Лечение инвазивного рака, ограниченного головкой (категория Ta/T1a) 16
         6.1.2.1. Интраоперационное гистологическое исследование срезов 16
         6.1.2.2. Ширина отрицательного хирургического края 16
      6.1.3. Результаты различных методов хирургического органосохраняющего лечения 16
         6.1.3.1. Лазерная терапия 16
         6.1.3.2. Микрографическая хирургия по Мохсу 17
         6.1.3.3. Реконструкция головки 17
         6.1.3.4. Глансэктомия 17
         6.1.3.5. Резекция полового члена 17
         6.1.3.6. Резюме по результатам хирургического лечения 17
      6.1.4. Результаты лучевой терапии при раке полового члена стадии T1 и T2 18
      6.1.5. Рекомендации по лечению неинвазивного и локализованного поверхностно-инвазивного рака полового члена (T2–T4) 19

6.1.5.1. Лечение инвазивного рака, ограниченного губчатым телом/головкой (категория T2) 19
6.1.5.2. Лечение рака с инвазией кавернозного тела и/или уретры (категория T2) 19
6.1.5.3. Лечение местнораспространенного рака с инвазией прилежащих структур (категория T4) 19
6.1.5.4. Местный рецидив заболевания после органосохраняющего хирургического лечения 19
6.1.6. Рекомендации по лечебной тактике в зависимости от стадии рака полового члена 19
6.2. Регионарные лимфоузлы 20
6.2.1. Клинически неизмененные паховые лимфоузлы (cN0) 20
6.2.1.1. Наблюдение 20
6.2.1.2. Инвазивное стадирование лимфоузлов 21
6.2.2. Пальпируемые паховые лимфоузлы (cN1/cN2) 21
6.2.2.1. Радикальная паховая лимфодиссекция 21
6.2.2.2. Тазовая лимфодиссекция 22
6.2.2.3. Адъювантное лечение 22
6.2.3. Фиксированные паховые лимфоузлы (cN3) 22
6.2.4. Рецидив поражения лимфоузлов 22
6.2.5. Роль лучевой терапии в лечении регионарного рецидива 23
6.2.6. Рекомендации по лечению регионарных метастазов 23
6.3. Химиотерапия 23
6.3.1. Адъювантная химиотерапия у пациентов с поражением лимфоузлов после радикальной паховой лимфодиссекции 23
6.3.2. Неоадъювантная химиотерапия у пациентов с фиксированными лимфоузлами или регионарным рецидивом 24
6.3.3. Паллиативная химиотерапия при распространенном и рецидивном раке 25
6.3.4. Интраартериальная химиотерапия 25
6.3.5. Таргетная терапия 25
6.3.6. Рекомендации по химиотерапии рака полового члена 25
7. НАБЛЮДЕНИЕ 25
7.1. Обоснования для наблюдения 25
7.1.1. Когда и как наблюдать 26
7.1.2. Рецидив первичной опухоли 26
7.1.3. Регионарный рецидив 26
7.1.4. Рекомендации по наблюдению за больными раком полового члена 26
7.2. Качество жизни 27
7.2.1. Последствия лечения рака полового члена 27
7.2.2. Сексуальная активность и качество жизни после лазерного лечения рака полового члена 27
7.2.3. Сексуальная активность после реконструкции головки 27
7.2.4. Сексуальная активность после удаления головки 28
7.2.5. Сексуальная функция после резекции полового члена 28
7.2.6. Качество жизни и сексуальная функция после резекции полового члена 28
7.2.7. Качество жизни после резекции полового члена 28
7.3. Операции по тотальному восстановлению полового члена 28
7.4. Специализированная помощь 29
8. ЛИТЕРАТУРА 29
9. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ 29
10. ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ 29

1. Введение

1.1. Цели и задачи

Группа экспертов Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) по раку полового члена (РПЧ) подготовила настоящие рекомендации с целью предоставить современную информацию по диагностике и лечению плоскоклеточного РПЧ.

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

1.2. Состав рабочей группы

Рабочая группа ЕАУ по РПЧ состоит из международной многопрофильной команды экспертов, включая морфолога и онколога. Члены рабочей группы выбраны на основании их опыта, чтобы представлять специалистов, занимающихся лечением пациентов с подозрением на рак полового члена. Все эксперты, которые принимали участие в создании документа, направили заявление о возможном конфликте интересов, которое можно посмотреть на сайте ЕАУ: http://www.uroweb.org/guideline/penile-cancer/.

1.3. Доступные публикации

Доступны краткие рекомендации как в печатном виде, так и в различных версиях для мобильных устройств на базе iOS и Android. Это сокращенные версии, которые требуют обращения к полному тексту рекомендаций. Опубликован ряд научных статей (самая последняя датируется 2014 г. [1]), а также несколько переводов всех версий рекомендаций. Все документы доступны на сайте ЕАУ: http://uroweb.org/guideline/penile-cancer/.

1.4. История публикаций

ЕАУ опубликовала первые рекомендации по раку полового члена в 2000 г. Настоящее печатное издание представляет собой ограниченное обновление рекомендаций 2017 г.

1.5. Резюме по изменениям

Основные изменения в настоящих рекомендациях: глава 3 «Эпидемиология, этиология и патогенез»: добавлена новая информация по различным гистологическим подтипам РПЧ, факторам риска и связи с вирусом папилломы человека (ВПЧ).

В следующих разделах добавлены и изменены рекомендации:

3.4.8. Рекомендации по патоморфологическому исследованию препарата

Рекомендации	СР
При патоморфологическом исследовании препарата РПЧ необходимо проводить анализ на ВПЧ	Сильная
В патоморфологическом заключении при РПЧ необходимо указывать подтип плоскоклеточного рака	Сильная
При патоморфологическом исследовании препарата РПЧ необходимо оценивать хирургический край, включая его ширину	Сильная

4.2. Рекомендации по стадированию и классификации

Рекомендации	СР
Заключение патоморфологического исследования РПЧ должно включать стадию pTNM и степень злокачественности	Сильная

5.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике и стадированию рака полового члена

Рекомендации	Ср
Первичная опухоль	
Физикальное обследование с описанием морфологических характеристик, степени распространения и инвазии полового члена	Сильная
Узи в режиме допплера или мрт на фоне искусственной эрекции в отдельных случаях, если планируется органосохраняющая операция	Слабая
Паховые лу	
Физикальное исследование паховых областей с обеих сторон с описанием числа, стороны поражения и характеристик лимфоузлов: • Если лу не пальпируются, показано инвазивное стадирование у пациентов промежуточного и высокого риска; • Если лу пальпируются, показана кт органов таза или пэт/кт	Сильная
Отдаленные метастазы	
При наличии метастазов в паховых лу для стадирования показана кт органов брюшной полости и малого таза, а также рентгенография/кт органов грудной клетки. В качестве альтернативы можно выполнить пэт/кт	Сильная
Пациентам с системным процессом или выраженными симптомами показано выполнение остеосцинтиграфии	

6.2.6. Рекомендации по лечению регионарных метастазов

Регионарные ЛУ	Лечебная тактика	СР
Паховые ЛУ не пальпируются (cN0)	Tis, TaG1, T1G1: наблюдение	Сильная
	> T1G2: инвазивное стадирование путем двусторонней модифицированной паховой лимфодиссекции или динамической биопсии сторожевого ЛУ	Сильная
Паховые ЛУ пальпируются (cN1/cN2)	Радикальная тазовая лимфодиссекция	Сильная
Пациенты с фиксированными ЛУ (cN3)	Неоадъювантная химиотерапия с последующей радикальной тазовой лимфодиссекцией при наличии ответа	Слабая
Тазовые ЛУ	Ипсилатеральная тазовая лимфодиссекция при наличии двух и более метастазов в ЛУ на одной стороне (pN2) или экстракапсулярного прорастания (pN3)	Сильная
Адъювантная химиотерапия	Показана при стадии pN2-3 после радикальной лимфодиссекции	Сильная
Лучевая терапия	Не показана при поражении ЛУ у пациентов с РПЧ	Сильная

6.3.6. Рекомендации по химиотерапии рака полового члена

Рекомендации	СР
При стадии pN2-3 показана адъювантная химиотерапия после радикальной лимфодиссекции (3–4 цикла по схеме «цисплатин, таксаны и 5-ФУ или изофосфамид»)	Сильная
При системном процессе показана паллиативная химиотерапия	Слабая

Рабочая группа ЕАУ провела систематический обзор «Риски и преимущества адъювантной лучевой терапии после паховой лимфодиссекции при раке полового члена с поражением лимфоузлов» [2]. Хотя обзор опубликован не полностью, на его основе изменена информация в разделе 6.2.2.3 «Адъювантное лечение».

Этот обзор проводился по стандартной методологии Кохрана; http://www.cochranelibrary.com/about/about-cochrane- systematic-reviews.html.

2. Методы

2.1. Поиск данных

При составлении рекомендаций по РПЧ 2018 г. посредством структурированного поиска найдены, объединены и проанализированы новые данные. Для анализа исследований, в которых представлены данные по раку полового члена, рабочая группа провела обширный литературный поиск, охватывающий все вопросы рекомендаций, в базах данных Medline, Embase, центральном реестре и базе данных систематических обзоров Кохрана за период с 1 ноября 2013 г. по 20 сентября 2016 г. Всего найдено и проанализировано 838 статей, из которых 29 публикаций включены в настоящие рекомендации.

С помощью обновленной научной базы эксперты полностью пересмотрели рекомендации, вместе с рядом национальных и международных рекомендаций по РПЧ (Национальная всеобщая онкологическая сеть [3], Французская ассоциация урологов [4] и Европейское общество медицинской онкологии [5]).

В пересмотр 2018 г. отдел ЕАУ по рекомендациям внедрил модифицированную методологию GRADE во все 20 разделов рекомендаций [6, 7]. Для каждой рекомендации в онлайн-режиме заполняется форма для определения силы с учетом ряда основных элементов:

1) общее качество данных в поддержку рекомендаций; ссылки, используемые в этом тексте, градируются по степени согласно системе, модифицированной из классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах [8];
2) выраженность эффекта (индивидуальный или комбинированный эффект);
3) убедительность результатов (точность, согласованность, неоднородность и другие статистические или связанные с исследованиями факторы);
4) баланс между желательными и нежелательными исходами;
5) влияние ценностей и предпочтений пациента на вмешательство;
6) точность этих ценностей и предпочтений пациента.

Эти основные элементы стали основой, которую рабочая группа использует для определения силы каждой рекомендации. Она в свою очередь описана терминами «сильная» или «слабая» [9]. Сила каждой рекомендации определяется балансом между желательными и нежелательными последствиями альтернативных стратегий, качеством данных (включая точность критериев) и природой и вариабельностью ценностей и предпочтений пациентов. С целью консультирования таблицы опубликованы онлайн.

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

3. Эпидемиология, этиология и патогенез

3.1. Определение рака полового члена

РПЧ представлен преимущественно плоскоклеточным типом, хотя также описаны другие гистологические варианты с различными клиническими проявлениями и течением (табл. 1). Он обычно возникает в эпителии крайней плоти и головки полового члена.

Таблица 1. Гистологические подтипы РПЧ, их частота и прогноз

Подтип	Частота (% случаев)	Прогноз
Классический плоскоклеточный рак	48–65	Зависит от локализации, стадии и степени злокачественности
Базалоидный	4–10	Плохой прогноз, часто раннее поражение паховых ЛУ [10]
Бородавчатый	7–10	Хороший прогноз, редко метастазирует
Веррукозный	3–8	Хороший прогноз, не метастазирует
Папиллярный	5–15	Хороший прогноз, редко метастазирует
Саркоматоидный	1–3	Очень плохой прогноз, ранние сосудистые метастазы
Смешанный	9–10	Гетерогенная группа
Псевдогиперпластический	< 1	Крайняя плоть, связан с ксеротическим баланитом, хороший прогноз, метастазы не описаны
Веретеноклеточный	< 1	Вариант веррукозной карциномы, хороший прогноз, метастазы не описаны

Псевдогландулярный	< 1	Карцинома высокой степени злокачественности, рано метастазирует, плохой прогноз
Бородавчато-базалоидный	9–14	Плохой прогноз, высокий потенциал к метастазированию [11] (выше, чем при бородавчатом типе, ниже, чем при базалоидном типе)
Аденосквамозный	< 1	Центральная и перимеатальная часть головки, карцинома высокой степени злокачественности, высокий потенциал к метастазированию, но низкая смертность
Мукоэпидермоидный	< 1	Высокая агрессивность, плохой прогноз
Светлоклеточный вариант РПЧ	1–2	Крайне редкий вариант, связан с ВПЧ, агрессивный, рано метастазирует, плохой прогноз, зависит от локализации, часто поражает ЛУ [12]

3.2. Эпидемиология

В западных странах РПЧ является редкой патологией с заболеваемостью менее 1,0 на 100 000 мужчин в Европе и США [13, 14]. Однако в Европе в ряде областей показатели выше (рис. 1) [15]. Согласно последнему отчету, заболеваемость РПЧ в Скандинавии составляет около 2 на 100 000 мужчин. В Северной Америке заболеваемость также зависит от расовой и этнической принадлежности: наибольший уровень заболеваемости РПЧ выявлен среди латиноамериканцев (1,01 на 100 000), за которыми следуют жители Аляски и коренные американские индейцы (0,77 на 100 000), афроамериканцы (0,62 на 100 000) и белые мужчины (0,51 на 100 000). В отличие от развитых западных стран в некоторых регионах мира, таких как Южная Америка, Юго-Восточная Азия и страны Африки, заболеваемость РПЧ намного выше и может составлять 1–2% от всех злокачественных новообразований у мужчин [15]. Стандартизованная заболеваемость составляет 0,7–3,0 на 100 000 населения в Индии, 8,3 на 100 000 в Бразилии. Еще выше заболеваемость в Уганде, где РПЧ является наиболее часто выявляемой формой рака у мужчин [15, 16].

В США уровень общей заболеваемости уменьшился с 0,84 на 100 000 в 19730Ц1982 гг. до 0,69 на 100 000 в 1983–1992 гг., с последующим снижением до 0,58 на 100 000 в 1993–2002 гг. [13]. В европейских странах уровень заболеваемости с 1980-х гг. был стабильным [14]. В последнее время отмечается увеличение заболеваемости в Дании [17] и Великобритании (на 21% с 1979 по 2009 г.) [18].

Уровень заболеваемости увеличивается с возрастом [14], с максимальными показателями в 60–70 лет. Тем не менее описаны случаи развития болезни у молодых людей [19]. Заболеваемость РПЧ выше в странах с высокой распространенностью вируса папилломы человека (ВПЧ), и этим могут объясняться различия в показателях, поскольку распространенность ВПЧ по всему миру значительно отличается [13]. Примерно 1/3 случаев РПЧ связано с канцерогенным влиянием ВПЧ [20]. При этом отсутствуют данные о корреляции между РПЧ и ВИЧ или синдромом приобретенного иммунодефицита.

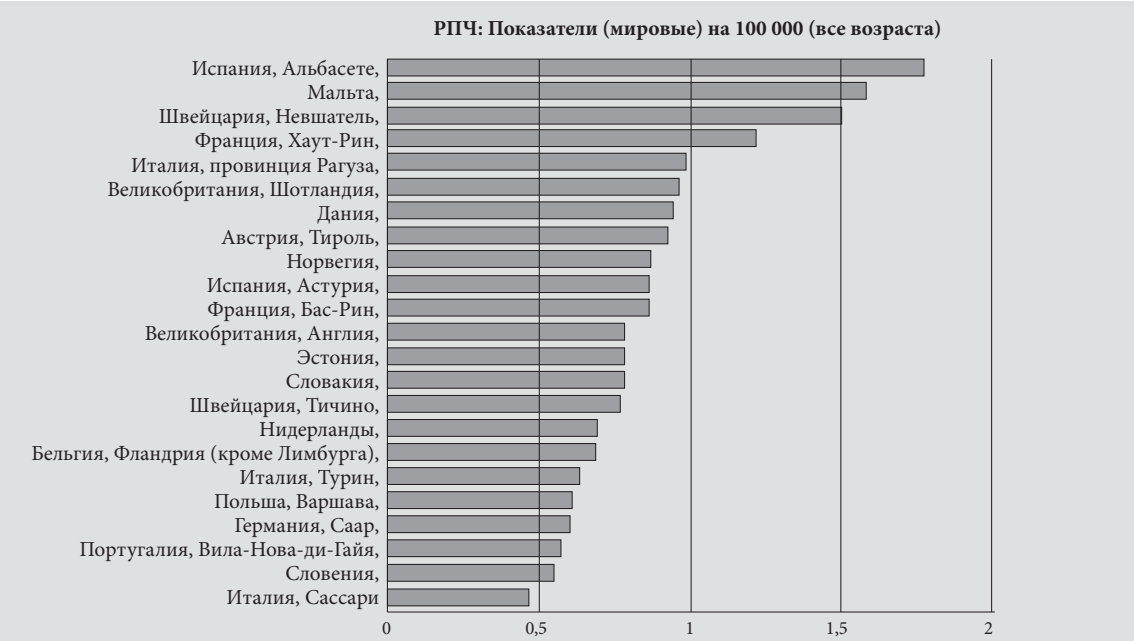


Рис. 1. Заболеваемость раком полового члена в Европейском регионе (общие мировые показатели)*

** Адаптировано из [15].*

3.3. Факторы риска и профилактика

Описан ряд факторов риска развития РПЧ [21] (табл. 2) (уровень доказательности (УД): 2a).

Таблица 2. Известные этиологические и эпидемиологические факторы риска развития РПЧ

Фактор риска	Значимость	Литература
Фимоз	ОР 11–16 по сравнению с отсутствием фимоза	[22–24]
Хронические воспалительные заболевания (баланопостит, связанный с фимозом) Облитерирующий ксеротический баланит (склероатрофический лишай)	Риск	[25]
Лечение различных кожных заболеваний, например псориаза, с использованием споралена и фототерапии (ультрафиолет А)	Повышение риска в 9,51 раза после > 250 сеансов	[26]
Курение	Пятикратное повышение риска (95% ДИ 2,0–10,1) по сравнению с некурящими	[22, 23, 27]
ВПЧ и остроконечные кондиломы	22,4% при веррукозном плоскоклеточном раке 36–66,3% при бородавчато-базалоидном раке	[13, 28]
Сельская местность, низкий социально-экономический статус, неженатый		[29–32]
Большое количество партнеров, раннее начало половой жизни	Трех-пятикратное повышение риска РПЧ	[21, 23, 35]

ВПЧ представляет собой важный фактор риска развития РПЧ [34]. Наличие ДНК ВПЧ выявлено в 70–100% случаев интраэпителиальной неоплазии и 30–40% случаев инвазивного РПЧ (УД: 2a). ВПЧ выступает в роли кофактора в канцерогенезе некоторых вариантов РПЧ [19] посредством взаимодействия с онкогенами и опухоль-супрессорными генами (p16, p53, Rb) [28, 35]. Частота положительных тестов на ВПЧ отличается в различных гистологических подтипах плоскоклеточного РПЧ. ВПЧ выступает в роли кофактора в канцерогенезе нескольких вариантов плоскоклеточного РПЧ, но остальные подтипы с ним не связаны. Чаще всего при РПЧ выявляются 16-й и 18-й подтипы ВПЧ [36]. Риск РПЧ повышен у больных с остроконечными кондиломами [37] (УД: 2b).

У больных с ВПЧ-положительным раком показана статистически значимо более высокая пятилетняя канцероспецифическая выживаемость по сравнению с ВПЧ-отрицательным раком (93% и 78%) [38], хотя в другом исследовании не выявлено различий в частоте поражения ЛУ и десятилетней выживаемости [39] (табл. 3). Рак шейки матки у женщин не связан с развитием РПЧ у их партнеров, хотя оба типа рака независимо связаны с инфекцией ВПЧ [40, 41]. Наличие РПЧ у мужчины не повышает риск развития рака шейки матки у женщин-партнеров [42].

Таблица 3. Прогноз при ВПЧ-положительных и ВПЧ-отрицательных подтипах РПЧ

ВПЧ-отрицательный РПЧ	Прогноз	ВПЧ-положительный РПЧ	Прогноз
Классический плоскоклеточный рак	Летальность 30%	Базалоидный плоскоклеточный рак	Летальность > 50%
Псевдогиперпластический	0%	Папиллярная базалоидная карцинома	
Псевдогландулярный	Летальность > 50%	Бородавчатый	Низкая летальность
Веррукозный	Хороший	Бородавчато-базалоидный	Летальность 30%
Подошвенная веррукозная карцинома	Хороший	Светлоклеточный вариант РПЧ	Летальность 20%
Папиллярная базалоидная карцинома	Хороший	Лимфоэпителиома-подобная карцинома	Неизвестно
Аденосквамозный	Хороший		
Саркоматоидный	Летальность 75%		

В настоящее время, за исключением ряда стран, отсутствуют рекомендации по проведению вакцинации против ВПЧ у мальчиков в связи с различным характером риска развития РПЧ и рака шейки матки, связанных с ВПЧ. Кроме того, необходимо оценить эпидемиологическое влияние вакцинации у девочек [43, 44].

Фимоз сильно коррелирует с развитием инвазивного РПЧ [23, 29, 45, 46], возможно из-за наличия хронической инфекции, хотя поскольку роль смегмы как канцерогена исключена [45]. Распространенность ксеротического баланита у пациентов с РПЧ относительно высока, но он не коррелирует с неблагоприятными морфологическими характеристиками, включая карциному in situ. Другие эпидемиологические факторы включают курение, низкий социально-экономический статус и низкий уровень образования [29, 46].

Обрезание в неонатальном возрасте снижает частоту РПЧ, однако не влияет на риск карциномы *in situ* [23]. Наименьшая распространенность РПЧ описана в Израиле среди иудеев (0,3/100 000 в год). В исследовании типа «случай – контроль» показано, что протективное влияние обрезания против инвазивного РПЧ (ОР 0,41), становится намного слабее при включении в анализ только мужчин без наличия фимоза в анамнезе (ОР 0,79; 95% ДИ 0,29–2 [23]). Обрезание во взрослом возрасте не влияет на риск РПЧ.

При обсуждении обрезания в неонатальном возрасте следует учитывать, что при этом удаляется около 50% ткани, из которой развивается РПЧ.

3.4. Патоморфология

Плоскоклеточный рак составляет более 95% случаев злокачественных опухолей полового члена (см. табл. 1). Неизвестно, насколько часто предраковые заболевания предшествуют развитию плоскоклеточного рака (табл. 4) [47–50].

Описаны различные гистологические подтипы плоскоклеточного РПЧ, которые отличаются по характеру роста, агрессивности и связи с ВПЧ (табл. 5). Существуют различные смешанные типы РПЧ, из которых чаще всего встречается бородавчато-базалоидный тип (50–60%). Другие комбинации включают преимущественно веррукозный (гибридный), преимущественно бородавчатый или преимущественно папиллярный рак, а также более редкие сочетания.

Другие злокачественные образования полового члена встречаются намного реже плоскоклеточного РПЧ и включают меланомы, мезенхимальные опухоли, лимфомы и вторичные опухоли (метастазы). Метастазы в половой член чаще встречаются при раке предстательной железы или толстой кишки. Кроме того, описана агрессивная саркома различных типов.

Таблица 4. Предраковые заболевания полового члена (предшествующие)

Заболевания, спорадически приводящие к развитию РПЧ • Бовеноидный папулез полового члена • Облитерирующий ксеротический баланит (склероатрофический лишай)
Предопухолевые заболевания (до трети случаев трансформируются в инвазивный плоскоклеточный рак) • Пенильная интраэпителиальная неоплазия • Гигантская кондилома (Бушке – Левенштейна) • Эритроплазия Кейра • Болезнь Боуэна • Болезнь Педжета (интрадермальный невус)

Таблица 5. Классификация пенильной интраэпителиальной неоплазии (ПеИН)

• **ВПЧ-отрицательная ПеИН**
◊ Дифференцированная ПеИН
• **ВПЧ-положительная ПеИН**
◊ Базалоидная ПеИН
• **Бородавчатая ПеИН**
• **Бородавчато-базалоидная ПеИН**
• **Другие редкие варианты ПеИН** (плеоморфная, веретенообразная, светлоклеточная, педжетоидная)

3.4.1. Подготовка препарата

Небольшие опухоли должны быть полностью включены в препарат, а более крупные образования следует разделять на три-четыре блока. ЛУ необходимо полностью включать в препарат для исключения наличия микрометастазов. После окраски следует полностью включать хирургические края [51]. Учитывая редкий характер РПЧ, настоятельно рекомендуется привлекать к исследованию второго морфолога [52].

3.4.2. Морфологическое заключение

Оно должно включать анатомическую локализацию первичной опухоли, гистологический тип/подтип плоскоклеточного РПЧ, степень злокачественности, наличие периуретральной инвазии, глубину инвазии, сосудистую инвазию (венозную/лимфатическую), нерегулярный рост и сторону инвазии, наличие инвазии уретры, инвазии в губчатое/кавернозные тела, состояние хирургического края и p16-статус (табл. 6) [53–56].

Таблица 6. Результаты ВПЧ-положительного и ВПЧ-отрицательного РПЧ

Информация, которую необходимо включать в морфологическое заключение	**Рекомендованная**	**Обязательная**
• Клиническая информация • Ранее проведенное лечение (местное лечение, лучевая терапия, химиотерапия)	×	
Хирургическая операция		×
Макроскопические размеры опухоли • Глубина инвазии • Расстояние от базальной мембраны до самой глубокой точки инвазии в мм • Максимальная толщина • Размер опухоли	×	
Название блока	×	
Гистологический тип опухоли		×
Степень злокачественности		×
Микроскопические размеры опухоли • Комбинация макро- и микроскопических размеров		×
Степень инвазии		×
Лимфососудистая инвазия [58, 59]		×
Периневральная инвазия		×
Состояние края (мм)		×
Состояние ЛУ • Размер самого крупного метастаза в ЛУ (не самого лимфоузла) • Количество пораженных ЛУ, экстранодальное прорастание, паховые или тазовые, отдельное описание каждой локализации		×
Стадия TNM		×
p16/ВПЧ		

3.4.3. Определение степени злокачественности

Степень злокачественности опухоли включена в классификацию TNM из-за своей прогностической значимости (табл. 9). Градирование РПЧ зависит в большой степени от морфолога и может быть затруднительным, особенно при опухолях смешанного типа. Для градирования необходимо использовать категории, определенные ВОЗ для РПЧ (табл. 7).

Таблица 7. Рекомендации по определению степени злокачественного плоскоклеточного РПЧ

Характеристика	Степень злокачественности 1	Степень злокачественности 1	Степень злокачественности 1	Саркоматоидная
Клеточная атипия	Легкая	Умеренная	Анаплазия	Саркоматоидная
Степень ороговения	Как правило, выраженная	Менее выраженная	Может присутствовать	Отсутствует
Межклеточные мостики	Большое количество	Редкие	Единичные	Отсутствует
Митотическая активность	Редкая	Повышена	Выраженная	Выраженная
Край опухоли	Выступающий/ хорошо определяется	Инфильтративный/ плохо определяется	Инфильтративный/ плохо определяется	Инфильтративный/ плохо определяется

3.4.4. Морфологические прогностические факторы

Морфологический подтип, периневральная инвазия, лимфососудистая инвазия [58], глубина инвазии и гистологическая степень злокачественности являются очень сильными прогностическими факторами неблагоприятного прогноза и канцероспецифической смертности [60]. Степень злокачественности опухоли и лимфососудистая инвазия являются прогностическими факторами развития метастазов. При распространенном процессе часто наблюдаются венозные эмболы. Сильными прогностическими факторами являются стадия N и экстракапсулярное прорастание ЛУ.

Различные варианты плоскоклеточного РПЧ можно разделить на три прогностически разные группы (табл. 8).

Таблица 8. Прогноз различных вариантов плоскоклеточного РПЧ

Плоскоклеточный РПЧ	Благоприятный прогноз	Промежуточный прогноз	Неблагоприятный прогноз
Характер роста	Деструктивный	Деструктивный	Деструктивный
Частота метастазирования	Низкая	Средняя	Высокая
Риск онкологической летальности	Очень низкий	Промежуточный	Высокий
Варианты плоскоклеточного РПЧ	• Веррукозный • Папиллярный • Бородавчатый • Псевдогиперпластическая подошвенная веррукозная карцинома	• Классический плоскоклеточный РПЧ • Смешанные формы • Плеоморфные формы бородавчатой карциномы	• Базалоидный • Саркоматоидный Аденосквамозный

В настоящее время продолжается дискуссия о том, оказывает ли отрицательное влияние на прогноз инвазия дистального отдела уретры, хотя в литературе нет данных в пользу этой гипотезы [61]. Тем не менее инвазия более проксимального отдела уретры характерна для высокоагрессивного РПЧ с плохим прогнозом (см. табл. 9). Стадия pT3 имеет более неблагоприятный прогноз, чем стадия pT2 [62, 63] (УД: 2b). Прорастание капсулы даже одного ЛУ связано с плохим прогнозом и соответствует стадии pN3 [64–66].

С целью прогнозирования вероятности метастатического поражения паховых ЛУ и пятилетней выживаемости Chaux и соавт. предложили прогностический индекс, который включает степень злокачественности, анатомический уровень инфильтрации и периневральную инвазию [67].

3.4.5. Рак полового члена и вирус папилломы человека

Связь между РПЧ и ВПЧ для разных гистологических вариантов отличается. Высокая частота ВПЧ выявляется при базалоидном (76%), смешанном бородавчато-базалоидном (82%) и бородав-

чатом плоскоклеточном РПЧ (39%). Веррукозный и папиллярный плоскоклеточный рак относятся к ВПЧ-отрицательным вариантам РПЧ. При плоскоклеточном РПЧ чаще всего выявляется ВПЧ 16-го типа (72%), 6-го типа (9%) и 18-го типа (6%). В целом ВПЧ выявляется примерно в трети случаев плоскоклеточного РПЧ, но у пациентов, как правило, определяется несколько типов вируса.

3.4.6. Биопсия полового члена

Перед хирургическим вмешательством диагноз РПЧ необходимо подтверждать биопсией, даже если он не вызывает сомнений. Перед радикальным хирургическим лечением можно выполнить эксцизионную биопсию со срочным гистологическим исследованием срезов. Гистологическое подтверждение РПЧ необходимо для определения тактики лечения, если:

- есть сомнения в природе поражения (например, карцинома *in situ*, метастаз или меланома);
- планируется лечение топическими препаратами, лучевая терапия или лазерная хирургия.

Размеры исследуемого биоптата имеют важное значение, поскольку при среднем размере образца ткани 0,1 см в 91% случаев сложно оценить глубину инвазии, в 30% случаев наблюдается расхождение между оценкой степени дифференцировки при биопсии и гистологическом исследовании после операции, а в 3,5% случаев не удается выявить наличие рака [47]. Кроме того, только в 9–11% случаев можно диагностировать сосудистую или лимфатическую инвазию. Таким образом, хотя пункционная биопсия может быть достаточной при поверхностных образованиях, предпочтительна эксцизионная биопсия, которая должна быть достаточно глубокой для оценки степени инвазии и стадии процесса.

3.4.7. Интраоперационное гистологическое исследование

Целью любого хирургического вмешательства должно быть полное удаление опухоли полового члена с достижением отрицательного хирургического края, который необходимо подтверждать интраоперационно путем срочного гистологического исследования срезов [68]. Ширина отрицательного хирургического края определяется риск-адаптированной стратегией на основании степени злокачественности опухоли. Чтобы хирургический край считался отрицательным, достаточно всего 3 мм ткани, не содержащей опухоли [69].

3.4.8. Рекомендации по патоморфологическому исследованию препарата

Рекомендации	**СР**
При патоморфологическом исследовании препарата РПЧ необходимо проводить анализ на ВПЧ	Сильная
В патоморфологическом заключении при РПЧ необходимо указывать подтип плоскоклеточного рака	Сильная
При патоморфологическом исследовании препарата РПЧ необходимо оценивать хирургический край, включая его ширину	Сильная

4. Стадирование и классификация

4.1. Классификация TNM

В классификации UICC TNM по РПЧ 2016 г. [51] сделан ряд изменений по сравнению с предыдущей версией. Категория T1 разделена на две прогностически различные группы риска в зависимости от наличия лимфоваскулярной инвазии и степени злокачественности (табл. 9). Стадия T2 соответствует инвазии губчатого тела, а стадия T3 определяется как инвазия кавернозного тела вследствие их различного прогноза [62, 63]. При РПЧ в отличие от других опухолей степень злокачественности входит в классификацию TNM для подразделения стадии T1 (табл. 9).

Стадия pN1 устанавливается при наличии метастазов в одном или двух паховых ЛУ с одной стороны, pN2 определяется как метастазы более чем в двух ЛУ с одной или двух сторон, а pN3 – поражение любых тазовых ЛУ с одной или двух сторон или экстракапсулярное прорастание ЛУ вне зависимости от числа пораженных ЛУ [51]. Метастазы в забрюшинные ЛУ классифицируются как экстрарегионарные и соответствуют отдаленным метастазам.

Таблица 9. Клиническая и морфологическая классификация TNM РПЧ 2016 г. [51]

Клиническая классификация
T – первичная опухоль
Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли T0 – первичная опухоль не определяется Tis – карцинома *in situ* Ta – неинвазивная веррукозная карцинома* T1 – опухоль прорастает субэпителиальную соединительную ткань T1a – опухоль врастает в субэпителиальную соединительную ткань без признаков лимфоваскулярной инвазии и не является низкодифференцированной T1b – опухоль врастает в субэпителиальную соединительную ткань с лимфоваскулярной инвазией либо является низкодифференцированной T2 – опухоль врастает в губчатое тело с инвазией уретры или без нее T3 – опухоль врастает в кавернозное тело с инвазией уретры или без нее T4 – опухоль распространяется на другие окружающие структуры
N – регионарные лимфатические узлы (ЛУ)
Nx – недостаточно данных для оценки состояния регионарных ЛУ N0 – нет пальпируемых или визуально увеличенных паховых ЛУ N1 – имеется подвижный пальпируемый паховый ЛУ с одной стороны N2 – имеются множественные или двусторонние подвижные пальпируемые паховые ЛУ N3 – неподвижный конгломерат паховых ЛУ или увеличение тазовых ЛУ, одностороннее или двустороннее
M – отдаленные метастазы
M0 – нет признаков наличия отдаленных метастазов M1 – имеются отдаленные метастазы
Патоморфологическая классификация Патоморфологические категории T соответствуют клиническим категориям T Категории pN основываются на данных биопсии или лимфодиссекции
pN – регионарные ЛУ
pNx – недостаточно данных для оценки состояния регионарных ЛУ pN0 – нет метастазов в регионарных ЛУ pN1 – метастаз в одном или двух паховых ЛУ pN2 – метастазы более чем в двух паховых ЛУ или двустороннее поражение паховых ЛУ pN3 – метастаз в одном или нескольких тазовых ЛУ, одно- или двустороннее экстранодальное прорастание или распространение метастаза пахового ЛУ
pM – отдаленные метастазы
pM1 – наличие отдаленных метастазов
G – гистологическая градация
Gx – недостаточно данных для оценки гистологической дифференцировки G1 – высокодифференцированная опухоль G2 – умеренно дифференцированная опухоль G3 – низкодифференцированная опухоль G4 – недифференцированная опухоль

** Веррукозная карцинома не обладает деструктивным ростом.*

4.2. Рекомендации по стадированию и классификации

Рекомендации	**СР**
Заключение патоморфологического исследования РПЧ должно включать стадию pTNM и степень злокачественности	Сильная

5. Диагностика и стадирование

При ранней диагностике РПЧ можно радикально пролечить в 80% случаях, но при поражении ЛУ заболевание может стать летальным. Хотя местное лечение может быть радикальным, оно может оказывать крайне негативное влияние на психологическое самочувствие пациента.

5.1. Первичная опухоль

РПЧ часто определяется при осмотре, но он может быть прикрыт крайней плотью при фимозе [24]. Физикальный осмотр должен включать пальпацию полового члена с оценкой степени инвазии и пальпацию паховых областей для исключения лимфаденопатии.

УЗИ позволяет оценить прорастание кавернозных тел [70, 71]. Для исключения инвазии в кавернозные тела при планировании органосохраняющего лечения и определении тактики применяется МРТ на фоне искусственной эрекции, но эта процедура крайне неприятна для пациента [72, 73]. Чувствительность и специфичность МРТ в прогнозировании инвазии кавернозных тел и уретры составляет 82,1% и 73,6% и 62,5% и 82,1% соответственно [74]. УЗИ в режиме цветного допплера превосходит МРТ в выявлении инфильтрации кавернозных тел [75].

5.2. Регионарные лимфоузлы

В физикальное исследование пациентов с подозрением на РПЧ входит тщательная пальпация паховой области на предмет увеличенных паховых ЛУ.

5.2.1. Непальпируемые лимфоузлы

При отсутствии пальпируемых узлов вероятность наличия микрометастазов составляет около 25%. Тем не менее современные методы визуализации недостоверны в определении микрометастазов, хотя они помогают пациентам с ожирением, у которых пальпация невозможна или затруднительна:

- УЗИ паховой области (частота 7,5 МГц) позволяет выявить изменения в нескольких увеличенных ЛУ. Отношение продольного/поперечного диаметра и отсутствие ворот паховых ЛУ обладают достаточно высокой специфичностью [76];
- стандартные КТ и МРТ не способны достоверно выявить микрометастазы [77];
- ПЭТ/КТ с 18ФДГ не позволяет определить метастазы в ЛУ размером < 10 мм [78, 79].

Дальнейший диагностический поиск у пациентов с неизмененными ЛУ определяется морфологическими факторами риска. Лимфоваскулярная инвазия, местное распространение опухоли и степень злокачественности являются прогностическими факторами поражения ЛУ [80, 81]. Доступные номограммы не обладают необходимой точностью. Пациентам с промежуточным и высоким риском поражения ЛУ требуется инвазивное стадирование (см. раздел 6.2).

5.2.2. Пальпируемые лимфоузлы

При наличии пальпируемых ЛУ необходимо исключить наличие метастазов. При физикальном исследовании необходимо обратить внимание на число пальпируемых ЛУ на каждой стороне и то, фиксированы они или подвижны. Дополнительные методы визуализации не влияют на тактику лечения (см. раздел 6) и обычно не требуются.

Для оценки тазовых ЛУ можно выполнить КТ органов таза. 18ФДГ-ПЭТ/КТ обладает высокой чувствительностью (88–100%) и специфичностью (98–100%) в подтверждении метастазов у пациентов с пальпируемыми паховыми ЛУ [79, 82].

5.3. Отдаленные метастазы

У пациентов с выявленными метастазами в паховых ЛУ следует проводить поиск отдаленных метастазов [83–85] (УД: 2b). Рекомендуется выполнение КТ органов брюшной полости и таза и обзорной рентгенографии органов грудной клетки, хотя КТ органов грудной клетки обладает более высокой чувствительностью. Альтернативным вариантом является ПЭТ-КТ [81].

При РПЧ отсутствуют опухолевые маркеры. Уровень антигена плоскоклеточного рака (SCC Ag) повышен менее чем в 25% случаев. В одном исследовании его уровень не был прогностическим фактором наличия отдаленных метастазов, но хорошо коррелировал с выживаемостью без рецидива у пациентов с поражением ЛУ [86].

5.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике и стадированию РПЧ

Рекомендации	СР
Первичная опухоль	
Физикальное обследование с описанием морфологических характеристик, степени распространения и инвазии полового члена	Сильная
УЗИ в режиме допплера или МРТ на фоне искусственной эрекции в отдельных случаях, если планируется органосохраняющая операция	Слабая
Паховые ЛУ	
Физикальное исследование паховых областей с обеих сторон с описанием числа, стороны поражения и характеристик ЛУ: • если ЛУ не пальпируются, показано инвазивное стадирование у пациентов промежуточного и высокого риска; • если ЛУ пальпируются, показана КТ органов таза или ПЭТ/КТ	Сильная
Отдаленные метастазы	
При наличии метастазов в паховых ЛУ для стадирования показана КТ органов брюшной полости и малого таза, а также рентгенография/КТ органов грудной клетки. В качестве альтернативы можно выполнить ПЭТ/КТ	Сильная
Пациентам с системным процессом или выраженными симптомами показано выполнение остеосцинтиграфии	

6. Лечение

6.1. Первичная опухоль

Цели лечения первичного РПЧ включают полное удаление опухоли и как можно более полное сохранение органа, но при этом не должна страдать радикальность лечения. Местный рецидив оказывает незначительное влияние на отдаленную выживаемость, поэтому органосохраняющие подходы считаются оправданными [87].

К настоящему времени не проводилось ни рандомизированных контролируемых исследований, ни обсервационных исследований, в которых бы сравнивали разные методы лечения локализованного РПЧ. Сохранение полового члена дает более высокие функциональные и косметические результаты и его необходимо предлагать в качестве метода первичного лечения пациентам с локализованным РПЧ. Однако к настоящему времени не проводилось рандомизированных исследований, в которых бы сравнивали органосохраняющие и радикальные методы лечения.

Во всех случаях необходимо проводить гистологическую диагностику со стадированием местного процесса, особенно при планировании нехирургического лечения. Во время операции обязательно требуется удалить всю опухолевую массу в пределах здоровых тканей. Как правило, проводится раздельное стадирование первичной опухоли и регионарных метастазов.

Методы местного лечения при небольших и локализованных опухолях включают иссечение опухоли, дистанционную лучевую терапию, брахитерапию и лазерную абляцию. Необходимо информировать больных обо всех доступных методах лечения.

6.1.1. Лечение поверхностного неинвазивного рака (карцинома in situ)

При карциноме *in situ* в качестве лечения первой линии эффективна местная химиотерапия имиквимодом или 5-ФУ. Перед применением топических препаратов рекомендуется выполнить обрезание. Из-за высоких показателей персистенции и/или рецидива требуется длительное и интенсивное наблюдение. Недостаточная эффективность может свидетельствовать об инвазивном процессе. В ряде случаев развивается выраженный воспалительный ответ [88, 89]. Частота полного ответа при карциноме *in situ* достигает 57% [90] и 74% в случае проведения обрезания и терапии 5-ФУ. При неэффективности топической терапии ее не рекомендуется повторять.

Эффективным методом является лазерная терапия с использованием неодимового иттрий-алюминий-гранат лазера (Nd:YAG) или лазера с диоксидом углерода (CO_2) [91–96]. Можно проводить фотодинамический контроль в сочетании с CO_2-лазером [97]. Для контроля эффективности лечения обязательно проводится повторная биопсия.

Тотальное или частичное удаление головки с реконструкцией проводится в качестве альтернативного метода первичного лечения карциномы in situ или повторного лечения при неэффективности топической химиотерапии или лазерной терапии. Реконструкция головки – это хирургический метод, включающий полное удаление железистого эпителия с закрытием головки расщепленным кожным лоскутом или слизистой щеки. После реконструкции головки у пациентов с предполагаемым неинвазивным РПЧ в 20% случаев выявляется инвазивный рак [88].

6.1.2. Лечение инвазивного рака, ограниченного головкой (категория Ta/T1a)

При небольших и локализованных инвазивных опухолях рекомендуется проводить органосохраняющее лечение. При опухолях головки рекомендуется выполнить обрезание. При опухолях, ограниченных крайней плотью, радикальное обрезание может быть излечивающим. До проведения нехирургического лечения обязательно выполняется обрезание. Варианты хирургического лечения включают иссечение опухоли, резекцию и тотальное удаление головки (глансэктомия) с последующей реконструкцией. К методам облучения относят дистанционную лучевую терапию или брахитерапию. При небольших образованиях можно проводить лазерную терапию, но следует учитывать риск более инвазивного процесса.

Выбор лечения зависит от размера опухоли, гистологического типа, стадии и степени злокачественности, локализации, особенно по отношению к меатусу, а также пожеланий больного.

6.1.2.1. Интраоперационное гистологическое исследование

Многие авторы рекомендуют проводить интраоперационное срочное гистологическое исследование хирургического края. Другие считают, что оно необходимо только при сомнениях в стадии процесса [98]. При реконструкции головки ряд специалистов предлагают окрашивание уксусной кислотой для определения границ патологических участков [99]. Результаты многоцентрового исследования свидетельствуют о частой встречаемости в хирургическом крае дифференцированной ПеИН, плоскоклеточной гиперплазии и склерозирующего лишая, и их наличие не влияет на канцероспецифическую выживаемость [65].

6.1.2.2. Ширина отрицательного хирургического края

В литературе нет убедительных данных по необходимой ширине отрицательного хирургического края. При органосохраняющем лечении она может быть минимальной. В качестве общей рекомендации безопасным минимумом может считаться ширина 3–5 мм [100, 101]. Кроме того, можно использовать дифференцированный подход в зависимости от степени злокачественности – 3 мм при G1, 5 мм при G2 и 8 мм при G3. Однако вследствие сложностей в определении степени злокачественности РПЧ такой подход имеет свои ограничения.

6.1.3. Результаты различных методов хирургического органосохраняющего лечения

6.1.3.1. Лазерная терапия

Результаты CO_2-лазера описаны в трех ретроспективных исследованиях из одного института [85–87]. Лазерное лечение в комбинации с лучевой или химиотерапией проводилось при РПЧ стадии T1 или карциноме *in situ*. Медиана наблюдения во всех сериях составила 5 лет. Всего в три исследования включено 195 пациентов, учитывая наложение между когортами больных. В этих исследованиях ни один из пациентов не умер от рака. Частота местного рецидива варьировала от 14% для карциномы in situ [93] до 23% при опухоли стадии T1 [92], Кумулятивный риск местного рецидива в течение 5 лет в одном из исследований составил 10% (106 пациентов с карциномой *in situ*) и 16% (78 больных РПЧ стадии T1) [91]. Частота регионарного рецидива после CO_2-лазера составила 0% [93] и 4% [92]. Через 10 лет вторичную резекцию полового члена выполнили 3% и 10% больных с карциномой *in situ* и стадией T1 соответственно [91].

В четыре исследования с длительностью наблюдения не менее 4 лет включено 150 пациентов, которым проводилось лечение неодимовым лазером [94–96, 102]. Частота местного рецидива при последнем обследовании варьировала в четырех исследованиях от 10% до 48% [94, 95]. В одном из исследований одно-, двух- и пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 100%, 95% и 89% соответственно. У 21% больных развился регионарный рецидив [94]. Показатели смертности от РПЧ составили 2% [102] и 9% [95] соответственно. В трех исследованиях из того же института, в которых, возможно, есть наложение между больными, четырехлетняя общая выживаемость по цензурированным и нецензурированным данным составила 100% [94], а семилетняя – 85–95% [96, 103]. Частота вторичной резекции полового члена после лазерного лечения составила 4% в одном исследовании [96] и 45% в другом [95]. В одном исследовании не отмечалось осложнений или изменений функции мочеиспускания и сексуальной функции после успешного лазерного лечения [94].

В других исследования получены данные по различным методам лазерного лечения с использованием как CO_2, так и неодимового лазера или их комбинации, а также КТФ-лазера [104–107], со средним периодом наблюдения 32–60 месяцев. Лазерное лечение проводилось при РПЧ стадии от карциномы in situ до T3. В четырех исследованиях представлены данные по 138 пациентам. Частота местного рецидива составила 11% [92], 19% [105] и 26% [107]. В одном исследовании пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 88% [105]. Показатели пятилетней канцероспецифической выживаемости в одном исследовании составили 95% [105], а в другом – 98% [105].

6.1.3.2. Микрографическая хирургия по Мохсу

Микрографическая хирургия по Мохсу представляет собой метод, при котором вокруг зоны иссечения ткани удаляют в геометрической форме для гистологического исследования. Первое описание техники [108] включало 33 последовательных пациента, которым проводилось лечение с 1936 по 1986 г., и показатели излечения через 5 лет составили 79% [108]. В другом исследовании при медиане наблюдения 37 месяцев у 68% больных не развилось рецидива, у 32% выявлен местный рецидив, а у 8% – регионарный рецидив [109]. В каждом исследовании одному больному выполнена вторичная ампутация полового члена, и по одному пациенту умерло от РПЧ. В современной серии (n = 48) после лечения 10 пациентов с первичным инвазивным плоскоклеточным РПЧ не выявлено ни одного рецидива, с показателем излечения 100% (средняя длительность наблюдения – 161 месяц, медиана – 177 месяцев), но из 19 больных с ПеИН у одного пациента диагностирован рецидив (показатель излечения 94,7%) [110].

6.1.3.3. Реконструкция головки

Результаты этого метода описаны в трех исследованиях, включавших всего 71 пациента с карциномой in situ или РПЧ стадии T1 [88, 111, 112]. Медиана наблюдения в трех исследованиях варьировала от 21 до 30 месяцев. Ни один из пациентов не умер от рака, а частота местного рецидива составила 0% [111] и 6% [112] без данных о регионарном рецидиве или осложнениях.

6.1.3.4. Глансэктомия

Результаты другого достаточно нового метода – глансэктомии описаны в трех исследованиях [100, 113, 114], а в четвертом исследовании также опубликованы результаты хирургии с сохранением головки [114]. В одном исследовании со средним периодом наблюдения 42 месяца, включавшем 87 больных, наблюдалось 6 местных (6,9%), 11 регионарных (12,6%) и 2 системных рецидива (2,3%) [100]. В два других исследования всего включено 68 больных, с периодом наблюдения 114 [113] и 63 месяца [114]. У одного пациента развился местный рецидив (8%) [113], а у 6 пациентов (9%) – регионарный рецидив. Ни один из пациентов не умер от рака.

6.1.3.5. Резекция полового члена

Результаты резекции полового члена описаны в довольно неоднородных исследованиях [93, 114–119], включавших 184 пациента с РПЧ стадии T1–T3. Период наблюдения составил от 40 до 194 месяцев. От РПЧ умерли 0% и 27% пациентов, а частота местного рецидива варьировала от 4 до 50%. Показатели пятилетней общей выживаемости составили от 59 до 89% [117, 119, 120].

6.1.3.6. Резюме по результатам хирургического лечения

Хотя консервативное органосохраняющее лечение РПЧ дает более высокое качество жизни, риск местного рецидива выше, чем после радикальной операции. По данным одного исследования, частота рецидива после органосохраняющего лечения составила 18%, и в большинстве случаев он развивался в течение 36 месяцев [121], а ампутация потребовалась в 17% рецидивов. При этом частота местного рецидива после ампутации (резекции или радикальной) составила всего 4%. Удаление головки с обрезанием крайней плоти при небольших образованиях полового члена связано с очень низким риском местного рецидива (2%) [100].

В крупной когорте больных, которым проводилось консервативное хирургическое лечение, частота изолированного местного рецидива составила 8,9%, с пятилетней канцероспецифической выживаемостью 91,7%. Прогностическими факторами местного рецидива были степень злокачественности, стадия опухоли и наличие лимфоваскулярной инвазии. В самой крупной когорте больных РПЧ, которым проводилось хирургическое лечение, пятилетние кумулятивные показатели местного рецидива после органосохраняющего лечения (включая лазерную терапию) составили 27% по сравнению всего с 3,8% в группе ампутации [98]. При этом 16% пациентов (всего n = 451) в группе консервативного лечения в последующем выполнена ампутация. Следует отметить отсутствие статистически значимых различий в выживаемости между двумя группами. Эти результаты

свидетельствуют о более высоком риске рецидива после органосохраняющего лечения по сравнению с резекцией полового члена, который тем не менее не влияет на выживаемость.

6.1.4. Результаты лучевой терапии при раке полового члена стадии T1 и T2

Лучевая терапия на первичную опухоль служит альтернативным органосохраняющим подходом с хорошими результатами у определенной категории больных (T1-2, размер опухоли < 4 см в диаметре) [122–127] (УД: 2b). Лучевая терапия может включать дистанционное облучение с минимальной дозой 60 Гр в сочетании с закрепляющим курсом брахитерапии или только брахитерапию [123, 125]. Наилучшие результаты описаны при выполнении брахитерапии с уровнем местного контроля 70–90% [123, 125]. Американское общество брахитерапии и Европейское общество лучевой терапии –Европейское общество терапевтической лучевой онкологии (ABS-GEC-ESTRO) опубликовали согласительный документ по брахитерапии полового члена, в котором приводятся хорошие показатели местного контроля, приемлемый профиль осложнений и функциональное сохранение органа при РПЧ стадии T1 и T2 [128]. Частота консервативного лечения составила 70–88% [129], с общей частотой сохранения полового члена 87% и 70% через 5 и 10 лет соответственно. В исследовании нового метода лечения – пульс-брахитерапии – частота местного рецидива составила 15% [130].

В небольшом числе сравнительных исследований результаты хирургического лечения несколько выше, чем у лучевой терапии. По данным метаанализа, посвященного сравнению хирургических вмешательств и брахитерапии, показатели пятилетней общей и безрецидивной выживаемости составили 76%/84% для первой группы и 73%/79% для второй группы [131]. Показатели сохранения полового члена после брахитерапии составили 74%, и между группами отсутствовали различия в выживаемости. В случае развития рецидива после лучевой терапии возможно хирургическое лечение [132].

Стриктура уретры (20–35%), некроз головки полового члена (10–20%) и поздний фиброз кавернозных тел являются наиболее частыми осложнениями лучевой терапии [117] (УД: 3). Самое частое осложнение брахитерапии – это меатостеноз, который развивается более чем в 40% случаев, но в современной серии из 73 пациентов его частота составила всего 6,6%. В этом исследовании 2,6% пациентов отмечали боль при половом акте, а у 5,3% развилась дизурии при длительности наблюдения 5 лет. В 6,8% случаев потребовалось выполнение ампутации полового члена по поводу некроза [134].

В литературе опубликовано мало данных по функциональным результатам лучевой терапии. По данным одного исследования, у 17 из 18 пациентов с исходно нормальной эректильной функцией после лечения не наблюдалось ее ухудшения [129].

В таблице 10 представлен обзор осложнений и результатов местного лечения.

Таблица 10. Осложнения и онкологические результаты местного лечения*

Лечение	Осложнения	Местный рецидив	Регионарный рецидив	Канцероспецифическая смертность	Литература
Неодимовый лазер	Не описаны	10–48%	21%	2–9%	[94–96, 102]
CO_2-лазер	Кровотечение, меатостеноз (частота обоих < 1%)	14–23%	2-4%	Не описана	[91–93]
Лазер (без указания типа)	Кровотечение (8%), местная инфекция (2%)	11–26%	2%	2–3%	[104–107]
Микрографическая хирургия Мохса	Местная инфекция (3%), меатостеноз (6%)	32%	8%	3–4%	[108–110]
Реконструкция головки	Не описаны	4–6%	Не описаны	Не описаны	[88, 111, 112, 135]
Глансэктомия	Не описаны	8%	9%	Не описаны	[113, 114]
Резекция полового члена	Не описаны	4–13%	14–19%	11–27%	[93, 117, 119, 120]
Брахитерапия	Меатостеноз > 40%	10–30%	Не описаны	Не описаны	[122, 123, 125]
Лучевая терапия	Стриктура уретры 20–35%, некроз головки (10–20%)	Не описаны	Не описаны	Не описаны	[123, 127, 128, 132, 133]

** Диапазон охватывает самую низкую и высокую частоту в различных сериях.*

6.1.5. Рекомендации по лечению неинвазивного и локализованного поверхностно-инвазивного рака полового члена (T2–T4)

6.1.5.1. Лечение инвазивного рака, ограниченного губчатым телом/головкой (категория T2)

Рекомендуется тотальное удаление головки с укрыванием окончаний тел полового члена или без него [115] (УД: 3). Одним из вариантов лечения считается также лучевая терапия (см. раздел 6.1.6). Частичная ампутация полового члена может быть выполнена пациентам, не подходящим для реконструктивной операции [132].

6.1.5.2. Лечение рака с инвазией кавернозного тела и/или уретры (категория T2)

Стандартом лечения служит глансэктомия с реконструкцией или частичная ампутация полового члена [100, 101, 126]. Одним из вариантов лечения является лучевая терапия.

6.1.5.3. Лечение местнораспространенного рака с инвазией прилежащих структур (категория T4)

Стандартом хирургического лечения при опухолях стадии T3 считается ампутация полового члена с промежностной уретростомией [101]. При более распространенной стадии заболевания рекомендуется неоадъювантная химиотерапия. В противном случае показана адъювантная химиотерапия или паллиативная лучевая терапия (см. разделы 6.2.4 и 6.1.6).

6.1.5.4. Местный рецидив заболевания после органосохраняющего хирургического лечения

При местном рецидиве РПЧ без инвазии кавернозных тел после органосохраняющего лечения возможно повторное применение консервативных методик [97, 101, 121, 126, 136]. Однако при больших рецидивах или глубокой инвазии неизбежна частичная или полная ампутация полового члена [133]. В таких случаях следует рассмотреть возможность полной реконструкции головки [137, 138].

6.1.6. Рекомендации по лечебной тактике в зависимости от стадии рака полового члена

Первичная опухоль	Следует по возможности применять консервативное лечение	СР
Категории Tis	Топическая терапия 5-ФУ или имиквимодом при поверхностных образованиях с фотодинамическим контролем или без него	Сильная
	Лазерная аблация CO2- или Nd:YAG-лазером	
	Реконструкция головки	
Категория Ta, T1a (G1, G2)	Широкое местное иссечение с обрезанием, CO_2- или Nd:YAG-лазер с обрезанием	Сильная
	Лазерная аблация CO2- или Nd:YAG-лазером	
	Реконструкция головки	
	Удаление головки с реконструкцией окончаний тел полового члена или без него	
	Дистанционная лучевая терапия или брахитерапия при размере опухоли < 4 см	
Категории T1b (G3) и T2	Широкое местное иссечение с реконструкцией окончаний тел полового члена или без него	Сильная
	Удаление головки с обрезанием и реконструкцией окончаний тел полового члена	
	Дистанционная лучевая терапия или брахитерапия при размере опухоли < 4 см	
Категория T3	Частичная ампутация с реконструкцией окончаний тел полового члена или дистанционная лучевая терапия < 4 см	Сильная
Категория T3 с инвазией уретры	Резекция или ампутация полового члена с перинеальной уретростомией	Сильная
Категория T4 (инвазия в другие прилежащие структуры)	Неоадъювантная химиотерапия с последующим хирургическим лечением при ответе на химиотерапию или паллиативная дистанционная лучевая терапия	Слабая
Местный рецидив после консервативного лечения	Хирургическое лечение рецидивов, при малых размерах рецидива – органосохраняющее лечение или частичная ампутация	Слабая
	При больших размерах или глубокой инвазии – частичная или полная ампутация полового члена	

6.2. Регионарные лимфоузлы

Развитие лимфатических метастазов при РПЧ следует нескольким анатомическим правилам. Регионарная дренажная система полового члена включает паховые и тазовые ЛУ. Поверхностные и глубокие паховые ЛУ представляют собой первую регионарную группу, в которую метастазы попадают лимфатическим путем. Поражение паховых ЛУ может быть одно- или двусторонним [87].

Все паховые сторожевые ЛУ расположены в верхней и центральной паховой области, с наибольшим скоплением в медиальной верхней области [90]. Лимфатический отток от полового члена не идет к двум нижним областям паха и напрямую в тазовые ЛУ [88, 97]. Эти данные подтверждают результаты более ранних исследований.

Вторая группа регионарных ЛУ включает ипсилатеральные тазовые ЛУ. Их поражение не возникает при отсутствии ипсилатерального поражения паховых ЛУ, и при РПЧ никогда не описывалось перекрестного поражения из паховых ЛУ с одной стороны на контралатеральные тазовые ЛУ. Дальнейшее поражение ЛУ после тазовых, включая парааортальные и паракавальные, не относится к регионарной лимфатической системе и поэтому классифицируется как системное метастазирование.

Лечение регионарного рецидива необходимо для отдаленной выживаемости пациентов. При ограничении поражения только ЛУ можно добиться излечения. Радикальная лимфодиссекция считается методом выбора для пациентов с метастазами в паховых ЛУ, но часто показано мультимодальное лечение с комбинацией операции и полихимиотерапии.

Лечение регионарного рецидива должно зависеть от стадии. Описано три возможных сценария. При первом пальпаторно не выявляется изменений ЛУ, и они не увеличены. Второй – паховые ЛУ увеличены при пальпации с одной или двух сторон. При третьем сценарии определяется макроспопическое увеличение ЛУ, в том числе с изъязвлением, с одной или двух сторон.

При отсутствии пальпируемых ЛУ (cN0) риск наличия микрометастазов в ЛУ составляет около 25%, вследствие чего требуется проводить инвазивное стадирование, поскольку ни один из методов визуализации не позволяет достоверно выявить или исключить микрометастазы. При наличии пальпируемых ЛУ (cN1/cN2) вероятность метастатического поражения очень высокая, поэтому не следует тратить время на антибактериальную терапию до выполнения лимфодиссекции. При увеличенных фиксированных паховых ЛУ (cN3) показано мультимодальное лечение с химиотерапией и лимфодиссекцией. Даже при наличии в одном ЛУ пенетрации капсулы и экстракапсулярного прорастания отмечается высокий риск прогрессирования, и в таких случаях процесс относят к стадии pN3, при которой также показано мультимодальное лечение.

6.2.1. Клинически неизмененные паховые лимфоузлы (cN0)

Стратификация риска при лечении пациентов с непальпируемыми ЛУ зависит от стадии, степени злокачественности и наличия или отсутствия лимфоваскулярной инвазии первичной опухоли [100]. К опухолям с низким риском метастазирования относят поверхностный РПЧ (pTa, pTis) с низкой степенью злокачественности. Стадия pT1 представляет собой гетерогенную группу риска: опухоли относятся к группе низкого риска, если они хорошо дифференцированные (pT1G1), в противном случае их относят к группе промежуточного (pT1G2) [101] или высокого риска (pT1G3) вместе со всеми более высокими стадиями.

В ряде исследований показано, что ранняя паховая лимфодиссекция у пациентов с непальпируемыми ЛУ превосходит по отдаленной выживаемости терапевтическую лимфодиссекцию при развитии регионарного рецидива [91, 92]. В одном проспективном исследовании, в котором сравнивали двустороннюю лимфодиссекцию, лучевую терапию и наблюдение у пациентов с непальпируемыми ЛУ, выявлено, что пятилетняя общая выживаемость была статистически значимо выше после паховой лимфодиссекции по сравнению с немедленной лучевой терапией паховой области или наблюдением (74%, 66% и 63% соответственно) [93].

6.2.1.1. Наблюдение

Динамическое наблюдение за регионарными ЛУ несет риск регионарного рецидива, развивающегося из микрометастазов. Выживаемость пациентов после ранней лимфодиссекции превышает 90%, а после выполнения лимфодиссекции при развитии регионарного рецидива составляет менее 40% [94, 95]. При выборе динамического наблюдения необходимо учитывать этот риск и информировать о нем пациентов. Наблюдение рекомендуется только у пациентов с карциномой in situ или РПЧ стадии pTa и при благоприятных характеристиках опухолей стадии pT1G1 [94–96]. Обязательными условиями для наблюдения должны быть информирование больного и приверженность схеме наблюдения.

6.2.1.2. Инвазивное стадирование лимфоузлов

Поскольку ни один из методов визуализации не позволяет выявить микрометастазы, при РПЧ стадии pT1 в группе промежуточного и высокого риска, а также при опухолях стадии T2–T4 рекомендуется проводить инвазивное стадирование [92, 105] (УД: 2b). ТАБ не позволяет достоверно исключить микрометастазы и не рекомендуется.

Существует два стандартных инвазивных диагностических вмешательства с доказанной эффективностью: модифицированная паховая лимфодиссекция и динамическая биопсия сторожевых ЛУ [139]. Динамическая биопсия сторожевых ЛУ позволяет определить сторожевые ЛУ в паховой области с обеих сторон. За день до операции вокруг опухоли вводится наноколлоид технеция-99m, а непосредственно перед биопсией применяется синий краситель. Для интраоперационного выявления сторожевого ЛУ используется гамма-сканирование с чувствительностью 97%. Протокол стандартизирован для рутинного применения и имеет относительно короткую кривую обучения [107]. В литературе показана высокая чувствительность динамической биопсии (90–94%)[107, 108] (УД: 2b). В объединенном метаанализе 18 исследований комбинированная чувствительность составила 88% с увеличением до 90% при дополнительном использовании синего красителя [109].

Модифицированная паховая лимфодиссекция является стандартным хирургическим методом в этой ситуации и включает ограниченную область с двусторонним удалением поверхностных паховых ЛУ как минимум от центральных и обеих верхних зонах Даселера [87, 106] (УД: 3), с сохранением большой подкожной вены.

При использовании обоих методов инвазивного стадирования ЛУ при РПЧ стадии cN0 возможен пропуск микрометастазов, что приводит к более позднему регионарному рецидиву [91]. Даже в специализированных центрах частота ложноотрицательных результатов биопсии может достигать 12–15% [95, 96]. Аналогичные показатели для модифицированной паховой лимфодиссекции неизвестны. При выявлении поражения ЛУ показано выполнение ипсилатеральной паховой лимфодиссекции.

6.2.2. Пальпируемые паховые лимфоузлы (cN1/cN2)

При наличии одно- или двусторонних пальпируемых ЛУ (cN1/cN2) имеется очень высокий риск метастатического поражения. В связи с этим старые рекомендации назначать антибактериальную терапию на несколько недель, поскольку увеличение ЛУ может быть связано с инфекцией, больше не имеют силы. Вместо этого нельзя тратить время на неоправданные задержки, и необходимо провести соответствующую онкологическую диагностику и лечение до развития дальнейшего метастазирования.

Необходимо удалять пальпируемые увеличенные паховые ЛУ для срочного гистологического исследования и при выявлении метастазов выполнять радикальную паховую лимфодиссекцию. При сомнительных случаях можно провести ТАБ под ультразвуковым контролем [140].

В таких случаях КТ или МРТ могут дать информацию о состоянии тазовых ЛУ. У пациентов с поражением ЛУ ПЭТ/КТ с 18-ФДГ позволяет выявить дополнительные метастазы [141]. Динамическая биопсия сторожевых ЛУ не обладает достоверностью у пациентов с пальпируемыми увеличенными паховыми ЛУ и подозрением на их поражение, и в таких случаях ее не следует применять [142] (УД: 3).

6.2.2.1. Радикальная паховая лимфодиссекция

Радикальная паховая лимфодиссекция связана со значительными осложнениями из-за нарушения лимфатического оттока от нижних конечностей. При наличии факторов риска, например высокого ИМТ, частота осложнений может достигать 50% [143]. В недавно опубликованных исследованиях частота осложнений составила около 25% [144, 145] (УД: 2b). Терапевтическая радикальная лимфодиссекция может сохранить жизнь, но ее применяют недостаточно часто из-за опасений высокой травматичности [146].

При лимфодиссекции необходимо проявлять аккуратность в обращении с тканями и учитывать, что стенка лимфатических сосудов не содержит гладких мышц. В связи с этим лимфатические сосуды не удается закрыть электрокоагуляцией, а следует использовать лигирование [147, 148]. Дополнительные способы профилактики послеоперационного лимфостаза и лимфореи включают сохранение подкожной вены бедра, компрессионный трикотаж, бинтование ног, давящую повязку на паховую область или вакуумный дренаж [149] и профилактическое назначение антибиотиков. Транспозиция портняжной мышцы не рекомендуется. Также не доказана эффективность интраоперационного использования фибринового клея [150]. При распространенном процессе для первичного заживления раны часто требуется реконструктивная операция. Наиболее частые осложнения

в последних исследованиях включают раневую инфекцию (1,2–1,4%), некроз кожи (0,6–4,7%), лимфедему (5–13,9%) и образование лимфоцеле (2,1–4%) [144, 145].

Малоинвазивные методы (лапароскопическая и робот-ассистированная паховая лимфодиссекция) технически выполнимы, и в небольших исследованиях показано, что связаны с более низким риском послеоперационных осложнений, кроме частоты лимфоцеле [144, 150–153].

6.2.2.2. Тазовая лимфодиссекция

При одностороннем поражении двух и более ЛУ или одного ЛУ с экстракапсулярным прорастанием (pN3) показана ипсилатеральная тазовая лимфодиссекция. Эта рекомендация основана на результатах исследования, в котором частота положительных ЛУ составила 23% в случаях с двумя и более пораженными паховыми ЛУ и 56% у пациентов с более чем тремя пораженными паховыми ЛУ или при наличии экстракапсулярного прорастания в не менее чем одном паховом ЛУ [101, 154] (УД: 2b).

У пациентов с поражением тазовых ЛУ прогноз менее благоприятный, чем у больных с метастазами только в паховых ЛУ (пятилетняя канцероспецифическая выживаемость 71,0% и 33,2%) [155]. В этом же исследовании, включавшем 142 пациента с поражением ЛУ, статистически значимые факторы риска метастазов в тазовых ЛУ включали число пораженных паховых ЛУ (порог 3), диаметр паховых ЛУ (порог 30 мм) и наличие экстракапсулярного прорастания. Риск наличия метастазов в тазовых ЛУ при отсутствии этих факторов риска составляет 0%, а при наличии всех трех факторов – 57,1% [155].

Тазовую лимфодиссекцию можно выполнить симультанно или в виде второй операции после получения гистологического заключения. При наличии показаний к двусторонней тазовой лимфодиссекции ее можно проводить через срединный надлобковый экстраперитонеальный разрез. При наличии показаний к лимфодиссекции важно избегать ненужной задержки в лечении [156].

6.2.2.3. Адъювантное лечение

Пациентам с РПЧ стадии pN2/pN3 рекомендуется адъювантная химиотерапия [157] (см. раздел 6.3.1). Эта рекомендация основана на результатах одного ретроспективного исследования. Отдаленная безрецидивная выживаемость у пациентов с поражением ЛУ, которым проводили адъювантную химиотерапию после радикальной лимфодиссекции, составила 84% по сравнению всего с 39% в группе исторического контроля без адъювантной химиотерапии [157]. В недавно проведенных исследованиях подтверждено увеличение выживаемости при проведении адъювантной химиотерапии после радикальной паховой лимфодиссекции [158–160].

Хотя после паховой лимфодиссекции проводится адъювантная лучевая терапия, опубликованные данные по эффективности этой комбинации очень ограничены и ее рекомендуется проводить только в рамках клинических исследований.

6.2.3. Фиксированные паховые лимфоузлы (cN3)

Пациентам с большими и иногда изъязвленными паховыми ЛУ необходимо провести стадирование с выполнением КТ органов грудной клетки, брюшной полости и таза для оценки поражения тазовых ЛУ и отдаленных метастазов. При убедительных клинических данных не требуется гистологическая верификация.

У этих пациентов неблагоприятный прогноз. Рекомендуется мультимодальное лечение, включающее неоадъювантную химиотерапию с последующей радикальной лимфодиссекцией при наличии клинического ответа [161–163]. Отдаленная выживаемость при проведении неоадъювантной терапии с последующей лимфодиссекцией и адъювантной химиотерапии при наличии ответа составляет 37% [161]. Эти результаты подтверждены в современных исследованиях [162, 164, 165].

6.2.4. Рецидив поражения лимфоузлов

Тактика лечения пациентов с регионарным рецидивом после наблюдения должна быть такой же, как и у больных с первичной стадией cN1 или cN2. У пациентов с регионарным рецидивом после инвазивного стадирования путем биопсии или модифицированной паховой лимфодиссекции нарушается анатомия лимфатического оттока, и их нужно относить к группе высокого риска нерегулярного метастатического прогрессирования. Показатели пятилетней канцероспецифической выживаемости у больных с рецидивом после радикальной паховой лимфодиссекции составляют 16% [166].

К настоящему времени не получено данных о наилучшем методе лечения в таких случаях, но рекомендуется мультимодальная неоадъювантная и/или адъювантная химиотерапия после радикальной лимфодиссекции.

6.2.5. Роль лучевой терапии в лечении регионарного рецидива

Использование лучевой терапии при регионарном рецидиве скорее следует традициям и практике отдельных клиник, чем принципам доказательной медицины. В одним из немногих проспективных исследований при РПЧ показано, что паховая лимфодиссекция превосходит по эффективности облучение паховой области при РПЧ стадии N+ [167].

Ни неоадъювантная, ни адъювантная лучевая терапия не улучшает онкологические результаты при РПЧ с поражением ЛУ [168]. После адъювантной лучевой терапии паховой области и таза показана низкая отдаленная выживаемость [169]. В других исследованиях также не подтверждена эффективность данного подхода [168–174].

По данным ретроспективного исследования, у пациентов с поражением ЛУ адъювантная химиотерапия после радикальной паховой лимфодиссекции намного эффективнее лучевой терапии [157]. В анализ базы данных Национального онкологического института «Наблюдение, эпидемиология и конечные результаты» (SEER) включены результаты лечения 2458 пациентов с РПЧ, которым проводилось только хирургическое лечение или его комбинация с дистанционной лучевой терапией. По его результатам, адъювантная лучевая терапия «не приносит ни вреда, ни пользы» в отношении канцероспецифической выживаемости [175].

Из-за отсутствия доказательств лучевая терапия при регионарном рецидиве РПЧ, как правило, не рекомендуется. Кроме того, не показана профилактическая лучевая терапия при стадии cN0. Адъювантную лучевую терапию паховой области можно рассматривать в виде паллиативного лечения при неоперабельном поражении ЛУ.

6.2.6. Рекомендации по лечению регионарных метастазов

Регионарные ЛУ	**Лечебная тактика**	**СР**
Паховые ЛУ не пальпируются (cN0)	Tis, TaG1, T1G1: наблюдение	Сильная
	> T1G2: инвазивное стадирование путем двусторонней модифицированной паховой лимфодиссекции или динамической биопсии сторожевого ЛУ	Сильная
Паховые ЛУ пальпируются (cN1/cN2)	Радикальная тазовая лимфодиссекция	Сильная
Пациенты с фиксированными ЛУ (cN3)	Неоадъювантная химиотерапия с последующей радикальной тазовой лимфодиссекцией при наличии ответа	Слабая
Тазовые ЛУ	Ипсилатеральная тазовая лимфодиссекция при наличии двух и более метастазов в ЛУ на одной стороне (pN2) или экстракапсулярным прорастанием (pN3)	Сильная
Адъювантная химиотерапия	Показана при стадии pN2-3 после радикальной лимфодиссекции	Сильная
Лучевая терапия	Не показана при поражении ЛУ у пациентов с РПЧ	Сильная

6.3. Химиотерапия

6.3.1. Адъювантная химиотерапия у пациентов с поражением лимфоузлов после радикальной паховой лимфодиссекции

Мультимодальное лечение позволяет улучшить результаты при опухолях различных локализаций. Адъювантная химиотерапия после удаления метастазов в ЛУ при РПЧ описана в ряде небольших и неоднородных исследований [158–160]. Сравнение различных исследований с небольшой выборкой связано с большими трудностями.

Важность адъювантной химиотерапии после радикальной тазовой лимфодиссекции при поражении ЛУ показана итальянской группой, которая получила отдаленную выживаемость без рецидива, составляющую 84%, у 25 последовательных пациентов, получавших 12 еженедельных курсов винкристина, блеомицина и метотрексата (VBM) с 1979 по 1990 г., и сравнила эти результаты с историческим контролем (38 последовательных больных с поражением ЛУ, которым проводили

радикальную лимфодиссекцию с адъювантной лучевой терапией или без нее), в котором безрецидивная выживаемость составила всего 39% [161].

Эта группа также опубликовала результаты адъювантной химиотерапии после радикальной лимфодиссекции при стадии pN2-3, включавшей три цикла цисплатина и 5-ФУ, которые пациенты с 1991 г. Токсичность химиотерапии была ниже, а эффективность даже выше, чем у VBM [176] (УД: 2b). Та же группа использует адъювантную химиотерапию (цисплатин, 5-ФУ в комбинации с паклитакселом или доцетакселом (TPF)) у 19 пациентов с поражением ЛУ стадии pN2-3. После лимфодиссекции больные получали три-четыре цикла химиотерапии [177]. Из них при медиане наблюдения 42 месяца у 52,6% больных не было рецидива, а переносимость лечения была хорошей. Адъювантная химиотерапия паклитакселом и цисплатином также позволяет улучшить результаты лечения [178].

На основании этих данных рекомендуется проводить адъювантную химиотерапию, особенно при назначении триплетной комбинации с целью излечения (УД: 2b). К настоящему времени не получено данных по адъювантной химиотерапии при РПЧ стадии pN1, поэтому ее проведение рекомендуется только в рамках клинических исследований.

6.3.2. Неоадъювантная химиотерапия у пациентов с фиксированными лимфоузлами или регионарным рецидивом

Выраженное увеличение паховых ЛУ (cN3) говорит об обширном метастатическом поражении, поэтому первичная лимфодиссекция, как правило, не рекомендуется, поскольку полное хирургическое удаление маловероятно и операция в виде монотерапии эффективна только у небольшой части больных.

К настоящему времени доступны ограниченные данные по неоадъювантной химиотерапии перед паховой лимфодиссекцией. Этот подход позволяет провести раннее лечение вероятного системного процесса, а также уменьшить стадию поражения ЛУ. В случае хорошего клинического ответа становится возможным полное хирургическое удаление.

В небольших ретроспективных исследованиях, включавших от 5 до 20 пациентов с большим объемом пораженных ЛУ [162, 163, 179], а также в подтверждающем исследовании ВМР Юго-Восточной онкологической группы [180] описана умеренная эффективность режимов «блеомицин – винкристин –метотрексат» (BVM) и «блеомицин – метотрексат – цисплатин» (BMP). Результаты показали неприемлемую токсичность этих режимов с летальными исходами из-за блеомицина.

Химиотерапия цисплатином/5-ФУ (PF) дает показатели ответа 25–50% и более приемлемую токсичность [181, 182]. В течение более 30 лет 20 пациентов получали 5 различных режимов неоадъювантной химиотерапии [87]. В случае клинического ответа им проводилась лимфодиссекция, и показатели отдаленной выживаемости составили 37%. Исследование EORTC 30992 включало 26 пациентов с местнораспространенным или метастатическим РПЧ, которые получали иринотекан и цисплатин. В этом исследовании не была достигнута первичная конечная точка (показатель ответа), но в трех случаях отмечалась полная морфологическая ремиссия [183].

В исследовании II фазы оценивали эффективность четырех циклов неоадъювантной химиотерапии паклитакселом, цисплатином и изофосфамидом (TIP). Объективный ответ наблюдался у 15 из 30 пациентов, включая три полных морфологических ответа, которые были слабыми, но статистически значимыми прогностическими факторами выживаемости. Установленная медиана времени до прогрессирования в этом исследовании составила 8,1 месяца, а медиана общей выживаемости – 17,1 месяца [164] (УД: 2a).

На основании гистологических и других схожих характеристик плоскоклеточного РПЧ и рака головы и шеи считается, что клинический ответ на системное лечение может быть эквивалентным, включая химиотерапию таксанами. Исходя из этого, комбинация цисплатина и 5-ФУ в сочетании с таксанами применялась в виде неоадъювантной и адъювантной терапии [177]. Частота объективного ответа у 28 пациентов, получавших неоадъювантную химиотерапию, составила 44%, включая полный морфологический ответ у 14% (УД: 2b). В исследовании II фазы по TPF (использовался только доцетаксел) частота объективного ответа у 29 пациентов с местнораспространенным или метастатическим процессом составила 38,5%, и этот показатель не соответствовал первичной конечной точке. Тем не менее лечение было связано со значительной токсичностью [184] (УД: 2a). Недавно опубликованы дополнительные данные по эффективности неоадъювантной химиотерапии [165].

Все вместе эти результаты поддерживают проведение неоадъювантной химиотерапии у пациентов с фиксированными, неоперабельными ЛУ, особенно с применением триплетных комбинаций, включающих цисплатин и таксаны, если это возможно (УД: 2a).

В литературе практически нет данных по химиолучевой терапии в комбинации с лимфодиссекцией. В связи с этим не рекомендуется проводить химиолучевую терапию вне рамок клинических исследований [185].

6.3.3. Паллиативная химиотерапия при распространенном и рецидивном раке

В недавно проведенном ретроспективном исследовании 140 пациентов с распространенным плоскоклеточным РПЧ показано, что наличие висцеральных метастазов и показатель общего состояния по шкале ECOG > 1 балла являются независимыми прогностическими факторами, а у пациентов, получающих химиотерапию на основе цисплатина, результаты лучше, чем при химиотерапии без цисплатина, после поправки на прогностические факторы [186] (УД: 3).

В клинической практике наблюдаются значительные различия в используемых режимах химиотерапии первой линии. До появления таксанов данные были ограничены небольшим числом пациентов, неоднородностью характеристик и ретроспективным характером исследований (кроме исследования EORTC [183]). Во всех исследованиях частота первоначального ответа варьирует от 25 до 100%, с небольшой длительностью ответа и крайне небольшим числом больных с долгой выживаемостью. Считается, что появление таксанов в химиотерапии РПЧ увеличило активность и эффективность применяемых режимов [87, 162–164, 178–184, 187].

В настоящее время практически нет данных по химиотерапии второй линии при РПЧ. В одной публикации описано применение монотерапии второй линии паклитакселом, с первоначальным ответом менее 30%, что может быть приемлемым вариантом. Тем не менее ни один из пациентов не остался в живых [188] (УД: 2а). В нескольких случаях была эффективной комбинация цисплатина и гемцитабина [189] (УД: 4).

6.3.4. Интраартериальная химиотерапия

В небольших сериях показан клинический ответ при использовании интраартериальной химиотерапии у пациентов с местнораспространенным раком, включая ряд препаратов, особенно цисплатин и гемцитабин [190–193]. Кроме ограниченного клинического ответа авторы не отметили статистически значимо улучшения результатов.

6.3.5. Таргетная терапия

В некоторых случаях в качестве второй линии терапии используются таргетные препараты. Они могут применяться в виде монотерапии в случае резистентности к стандартной химиотерапии. Поскольку рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) экспрессируется при плоскоклеточном РПЧ [190, 191] и принимая во внимание схожесть с плоскоклеточным раком головы и шеи [190, 191], в пилотных исследованиях изучалась анти-EGFR монотерапия [194]. Кроме того, в других работах оценивали эффективность анти-EGFR моноклональных антител панитумумаба и цетуксимаба. Также описана некоторая активность ингибиторов тирозинкиназы [195]. Для определения оптимальной тактики лечения необходимо провести дальнейшие клинические исследования (УД: 4).

6.3.6. Рекомендации по химиотерапии рака полового члена

Рекомендации	**СР**
При стадии pN2-3 показана адъювантная химиотерапия после радикальной лимфодиссекции (три-четыре цикла по схеме «цисплатин, таксаны и 5-ФУ или изофосфамид»)	Сильная
При системном процессе показана паллиативная химиотерапия	Слабая

7. Наблюдение

7.1. Обоснования для наблюдения

Раннее выявление рецидива позволяет провести радикальное лечение. При эффективном лечении местный рецидив статистически значимо не снижает отдаленную выживаемость [87, 196], в то время как поражение паховых ЛУ значительно уменьшает вероятность длительной канцероспецифической выживаемости. Кроме того, наблюдение необходимо для определения и купирования осложнений, связанных с лечением.

Местный рецидив и рецидив поражения паховых ЛУ чаще всего развиваются в течение двух лет после первичного лечения [87]. Через 5 лет после лечения определяются только местные рецидивы или новые первичные опухоли [87]. Эти результаты поддерживают более интенсивное

наблюдение в течение первых двух лет, с уменьшением частоты наблюдений в дальнейшем. У хорошо информированных пациентов с высоким уровнем мотивации можно прекращать наблюдение через 5 лет, однако они должны продолжать регулярное самообследование [87].

7.1.1. Когда и как наблюдать

У пациентов без поражения паховых ЛУ после местного лечения наблюдение должно включать физикальное обследование полового члена и паховой области для выявления местного и/или регионарного рецидива. Клиническая значимость дополнительных методов визуализации не подтверждена. Наблюдение должно также зависеть от метода лечения первичной опухоли. После лазерной абляции или топической химиотерапии необходимо выполнить биопсию головки для подтверждения отсутствия опухоли.

После потенциально радикального лечения при метастазах в паховые ЛУ рекомендуется в течение первых двух лет каждые 3 месяца проводить КТ или МРТ для выявления отдаленных метастазов, поскольку в этой группе больных эффективна химиотерапия.

Хотя в редких случаях может развиваться поздний местный рецидив, угрожающие жизни отдаленные метастазы редко наблюдаются через 5 лет после лечения. Это подразумевает, что можно прекратить регулярное наблюдение через 5 лет, при условии что пациент обратится сразу же после появления местных изменений [197]. Больным, которые вряд ли будут проводить самообследование, может потребоваться длительное наблюдение.

7.1.2. Рецидив первичной опухоли

Местный рецидив чаще развивается после органосохраняющего лечения любого типа, включая местное иссечение, лазерное лечение, брахитерапию и другие методы. Однако в отличие от регионарного рецидива он практически не влияет на выживаемость [87, 196]. В течение двух лет у пациентов, которым проводилось органосохраняющее лечение, частота местного рецидива составила 27% [98]. После резекции полового члена риск местного рецидива не превышает 4–5% [87, 98, 196].

Местный рецидив легко диагностируется при физикальном исследовании пациентом или врачом. Важной частью наблюдения является обучение больного, поскольку он должен обращаться к врачу при появлении каких-либо изменений.

7.1.3. Регионарный рецидив

Большинство регионарных рецидивов развивается в течение первых двух лет после диагностики и лечения независимо от того, применялось ли динамическое наблюдение, биопсия сторожевого ЛУ или модифицированная паховая лимфодиссекция. Регионарные рецидивы могут также развиваться позднее, хотя и редко, поэтому рекомендуется продолжать интенсивное наблюдение этой группы больных [197]. У пациентов, которым проводилась выжидательная тактика, выше риск рецидива (9%), чем у больных, которым выполнялось инвазивное стадирование ЛУ путем модифицированной паховой лимфодиссекции или динамической биопсии сторожевого ЛУ (2,3%).

Использование УЗИ с тонкоигольной аспирационной биопсией (ТАБ) при подозрении на рецидив позволяет улучшить раннее выявление регионарного рецидива [76, 198, 199]. В настоящее время не получено данных, свидетельствующих о необходимости выполнения КТ или МРТ для наблюдения за регионарными ЛУ.

У больных, которым выполнялась лимфодиссекция по поводу подтвержденных метастазов в ЛУ, риск развития регионарного рецидива увеличивается до 19% [87]. Регионарные рецидивы требуют своевременного лечения с проведением радикальной тазовой лимфодиссекции и адъювантной терапии (см. раздел 6).

7.1.4. Рекомендации по наблюдению за больными раком полового члена

	Интервал наблюдения		**Методы обследования**	**Минимальная длительность наблюдения**	**СР**
	1–2 года		**3–5 лет**		
Рекомендации по наблюдению за областью первичного поражения					
Органосохраняющее лечение	3 месяца	6 месяцев	Регулярный осмотр специалистом или самообследование. Повторная биопсия после топического или лазерного лечения по поводу карциномы *in situ*	5 лет	Сильная

Ампутация полового члена	3 месяца	1 год	Регулярный осмотр специалистом или самообследование	5 лет	Сильная
Рекомендации по наблюдению за паховыми ЛУ					
Выжидательная тактика	3 месяца	6 месяцев	Регулярный осмотр специалистом или самообследование	5 лет	Сильная
pN0 при первичном лечении	3 месяца	1 год	Регулярный осмотр специалистом или самообследование; УЗИ + ТАБ по выбору	5 лет	Сильная
pN+ при первичном лечении	3 месяца	6 месяцев	Регулярный осмотр специалистом или самообследование; УЗИ+ТАБ по выбору, КТ/МРТ по выбору	5 лет	Сильная

7.2. Качество жизни

7.2.1. Последствия лечения рака полового члена

По мере увеличения выживаемости больных РПЧ очевидно, что необходимо считать сексуальную дисфункцию, нарушения мочеиспускания и косметический вид негативными последствиями лечения, которые оказывают влияние на качество жизни пациентов [200]. К настоящему времени получены лишь ограниченные данные по сексуальной функции и качеству жизни после лечения РПЧ. Следует отметить различия в психометрических инструментах, используемых для оценки качества жизни, вследствие чего требуется провести исследования для разработки болезнь-специфических исходов, описываемых пациентами, при РПЧ.

Сравнительные исследования

К настоящему времени в литературе опубликовано всего два сравнительных исследования по качеству жизни, связанному со здоровьем, после хирургического лечения локализованного РПЧ. В одном исследовании сравнивали широкое местное иссечение с глансэктомией [201]. У 41 пациента наблюдалось снижение показателя Международного индекса эректильной функции (МИЭФ) после операции, и авторы пришли к выводу, что местное иссечение связано с более высокими показателями сексуальной функции, чем глансэктомия.

В другом исследовании (n = 147) больные заполняли опросник МИЭФ-15, SF-36 и опросник влияния рака (Impact of Cancer) [202].

У пациентов после резекции полового члена статистически значимо чаще возникают проблемы с оргазмом, косметическим видом, а также наблюдается отрицательное влияние на жизнь и функцию мочеиспускания, чем у больных после органосохраняющего лечения по сравнению с подобранными по возрасту мужчинами (83% и 43%, $p < 0{,}0001$). Примечательно, что между группами не было различий в эректильной функции, сексуальном влечении, удовлетворенности отношениями или общей удовлетворенности сексуальными отношениями.

7.2.2. Сексуальная активность и качество жизни после лазерного лечения рака полового члена

В ретроспективном исследовании из Швеции проводилось анкетирование 58 пациентов, которые остались живы (из 67 больных, получавших лазерное лечение по поводу карциномы in situ) [104]. Средний возраст составил 63 года. У 46 больных, которые согласились участвовать в анкетировании, отмечалось значительное уменьшение использования некоторых сексуальных приемов, таких как мануальная стимуляция или ласки и фелляция, но общее удовлетворение жизнью и показатели других доменов качества жизни, включая сексуальную жизнь, были аналогичны таковым в общей популяции в Швеции.

В крупном исследовании по лечению РПЧ CO2-лазером, включавшем 224 пациентов, ни у одного из пациентов после лечения не отмечалось проблем с эректильной или сексуальной функцией [91]. В другом исследовании у 19 больных не развилась сексуальная дисфункция после лечения [107].

7.2.3. Сексуальная активность после реконструкции головки

В исследовании, включавшем 10 пациентов, 7 больных заполнили опросники через 6 месяцев наблюдения (Международный индекс эректильной функции (МИЭФ-5) и невалидированный опросник, включающий 9 вопросов) [111]. Медиана показателя МИЭФ-5 составила 24 балла, что указывает на отсутствие эректильной дисфункции. Все больные, которые были сексуально активны до

операции, восстановили сексуальную активность в течение 3–5 месяцев после лечения. Согласно невалидированному опроснику, все 7 пациентов отметили, что чувствительность на конце головки не отличалась или была лучше, чем до операции, а 5 из 7 отметили улучшение сексуальной жизни. Общий уровень удовлетворенности был высоким.

7.2.4. Сексуальная активность после удаления головки

В двух исследованиях изучали сексуальную функцию после удаления головки [112, 113]. В одном исследовании (n = 68) с неопределенной методологией [113] у 79% пациентов не выявлено различий в частоте/качестве спонтанных эрекций, ригидности и способности к пенетрации до и после операции, а оргазм восстановился у 75% больных. В другом исследовании [114] все 12 больных вернулись к «нормальной» сексуальной активности в течение месяца после операции.

7.2.5. Сексуальная функция после резекции полового члена

В трех исследованиях изучали сексуальную функцию после резекции полового члена [203–205]. С помощью МИЭФ был проведен опрос 18 больных, средний возраст пациентов которых составил 52 года [203]. Показатели качества половой жизни после резекции полового члена были статистически хуже по сравнению с дооперационными по всем доменам сексуальной функции. Эрекция, достаточная для пенетрации влагалища, сохранялась у 55,6% пациентов. Основной причиной, из-за которой 50% пациентов не вернулись к половой жизни, было чувство стыда, обусловленное небольшим размером полового члена и отсутствием головки. В 1/3 случаев причиной были хирургические осложнения. Из тех пациентов, которые вернулись к половой жизни, 66,7% отмечали такой же уровень и частоту половых актов, что и до хирургического лечения. В 72,2% случаев респонденты продолжали испытывать оргазм и эякуляцию при каждом половом акте. Тем не менее только 33,3% сохранили частоту половых актов, соответствующую таковой до операции, и были удовлетворены сексуальными взаимоотношениями с половыми партнерами.

В другом исследовании провели анкетирование 14 из 18 пациентов с помощью опросника «Общее качество половой жизни». Медиана времени после лечения составила 11,5 месяца (6–72) [204]. До операции у всех пациентов была нормальная эректильная функция и они занимались половой активностью не менее одного раза в месяц. Суммарные результаты показали, что у 9 из 14 больных половая активность была «нормальной» или «немного сниженной», а 3 из 14 пациентов не вернулись к половой жизни после операции. Alei и соавт. показали улучшение эректильной функции спустя некоторое время после операции [205]. В исследовании, включавшем 25 пациентов после резекции полового члена и формирования новой головки, использовали следующие опросники: МИЭФ, опросник по качеству эрекции (QEQ), показатель удовлетворенности лечением эректильной дисфункции (EDITS) и опросник для самооценки и оценки отношений (SEAR). Результаты свидетельствуют о высокой удовлетворенности хирургическим лечением и восстановлением сексуальной функции у пациентов и их партнеров, хорошей самооценке и общей удовлетворенности отношениями [206].

7.2.6. Качество жизни и сексуальная функция после резекции полового члена

При оценке качества жизни 10 пациентов после ампутации полового члена показано статистически значимое влияние на сексуальную жизнь и общее качество жизни, хотя оно не сопровождалось ухудшением отношений с партнером, самооценки или потерей мужественности [207].

7.2.7. Качество жизни после резекции полового члена

Для оценки психологического поведения и его изменений, а также социальной активности в качестве показателей качества жизни используют ряд качественных и количественных инструментов [204, 208]. Пациенты отмечают страх увечья, потери удовольствия от половой жизни и смерти, а также последствий для семьи. Согласно данным опросника GHQ-12 (опросник по состоянию здоровья) и шкалы HAD (госпитальная шкала тревожности и депрессии), которые использовали в исследовании, у пациентов не отмечалось значимого уровня тревоги или депрессии, а социальная активность оставалась на том же уровне, что и до операции, в отношении условий жизни, жизни семьи и взаимоотношений с другими людьми.

7.3. Операции по тотальному восстановлению полового члена

Опубликовано недостаточно данных по проведению тотальной реконструкции [137, 209, 210] после полной или практически полной ампутации полового члена. Хотя можно достичь приемлемых косметических результатов, эти методики не дают функционального восстановления.

7.4. Специализированная помощь

Поскольку РПЧ встречается редко, рекомендуется направлять пациентов в специализированные центры, в которых имеется опыт локального лечения, морфологической диагностики, проведения химиотерапии и оказания психологической поддержки. В ряде стран создана централизованная система лечения пациентов с РПЧ (Швеция, Дания, Голландия и Великобритания).

8. Литература (представлена в конце издания)

9. Конфликт интересов

Все члены рабочей группы ЕАУ по РПЧ предоставили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация доступна на сайте Европейской ассоциации урологов: http://www.uroweb.org/guidelines/. Данные рекомендации были созданы при финансовой поддержке ЕАУ. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. ЕАУ – некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций ЕАУ не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.

10. Информация по цитированию

Формат, по которому необходимо цитировать рекомендации ЕАУ, варьирует в зависимости от типа журнала. Соответственно могут отличаться количество авторов или, например, данные об издателе, местоположении или номере ISBN.
Ссылка на полную версию рекомендации оформляется следующим образом:
EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. ISBN 978-94-92671-01-1.
Если требуется издатель и/или местоположение:
EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/
Ссылки на отдельные рекомендации оформляются следующим образом:
Имена авторов. Название источника. Тип публикации. ISBN. Издатель и его местоположение, год.

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

S. Gravas (председатель), J.N. Cornu, M. Gacci,
C. Gratzke, T.R.W. Herrmann, C. Mamoulakis,
M. Rieken, M.J. Speakman, K.A.O. Tikkinen

Помощники в составлении рекомендаций:
M. Karavitakis, I. Kyriazis, S. Malde, V. Sakkalis, R. Umbach

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: А.З. Винаров, М.А. Газимиев

© Европейская ассоциация урологов, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ 4
   - 1.1. Цели и задачи 4
   - 1.2. Состав рабочей группы 4
   - 1.3. Доступные публикации 4
   - 1.4. История публикаций 4
2. МЕТОДЫ 4
   - 2.1. Поиск данных 4
   - 2.2. Рецензирование 5
3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ 5
4. ОБСЛЕДОВАНИЕ 6
   - 4.1. Медицинский анамнез 6
   - 4.2. Шкалы симптомов 7
     - 4.2.1. Международный индекс простатических симптомов (The International Prostaject Symptom Score (IPSS)) 7
     - 4.2.2. Опросник Международной консультации по недержанию мочи (ICIQ-MLUTS) 7
     - 4.2.3. Датский опросник простатических симптомов (DAN-PSS) 7
   - 4.3. Дневники мочеиспускания и дневники мочевого пузыря 8
   - 4.4. Физикальное исследование и пальцевое ректальное исследование 8
     - 4.4.1. Пальцевое ректальное исследование и определение размера предстательной железы 8
   - 4.5. Общий анализ мочи 8
   - 4.6. Простатический специфический антиген 9
     - 4.6.1. Простатический специфический антиген и прогнозирование объема предстательной железы 9
     - 4.6.2. Простатический специфический антиген и риск рака предстательной железы 9
     - 4.6.3. Простатический специфический антиген и прогнозирование исходов, связанных с увеличением предстательной железы 9
   - 4.7. Определение функции почек 10
   - 4.8. Объем остаточной мочи 10
   - 4.9. Урофлоуметрия 11
   - 4.10. Визуализация 11
     - 4.10.1. Верхние мочевыводящие пути 11
     - 4.10.2. Предстательная железа 11
       - 4.10.2.1. Размер и форма предстательной железы 11
     - 4.10.3. Микционная цистоуретрография 12
   - 4.11. Уретроцистоскопия 12
   - 4.12. Уродинамическое исследование 12
     - 4.12.1. Диагностика инфравезикальной обструкции 13
     - 4.12.2. Видеоуродинамическое исследование 13
   - 4.13. Неинвазивные методы диагностики инфравезикальной обструкции у мужчин с симптомами нарушенного мочеиспускания 14
     - 4.13.1. Конфигурация предстательной железы/внутрипузырный рост 14
     - 4.13.2. Определение толщины стенки мочевого пузыря/детрузора и массы мочевого пузыря по УЗИ 14
     - 4.13.3. Неинвазивное исследование «давление/поток» 14
     - 4.13.4. Информативность неинвазивных методов в диагностике инфравезикальной обструкции у мужчин с симптомами нарушенного мочеиспускания по сравнению с исследованием «давление/поток» 14

5. ЛЕЧЕНИЕ 16
5.1. Консервативное лечение 16
5.1.1. Динамическое наблюдение 16
5.1.2. Поведенческая терапия и рекомендации по диете 16
5.1.3. Практические вопросы 16
5.2. Лекарственная терапия 17
5.2.1. Антагонисты α1-адренорецепторов (α1-блокаторы) 17
5.2.2. Ингибиторы 5α-редуктазы 18
5.2.3. Антагонисты мускариновых рецепторов 20
5.2.4. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа 22
5.2.5. Растительные препараты – фитотерапия 23
5.2.6. Агонисты бета-3-адренорецепторов 24
5.2.7. Комбинированная терапия 26
5.2.7.1. α-блокаторы и ингибиторы 5-АР 26
5.2.7.2. α-блокаторы + антагонисты мускариновых рецепторов 28
5.3. Хирургическое лечение 29
5.3.1. Трансуретральная резекция и трансуретральная инцизия предстательной железы 29
5.3.1.1. Модификации трансуретральной резекции – биполярная резекция предстательной железы 30
5.3.2. Открытая аденомэктомия 33
5.3.3. Лазерные методы лечения заболеваний предстательной железы 34
5.3.3.1. Энуклеация и резекция предстательной железы гольмиевым лазером 34
5.3.3.2. Вапоризация предстательной железы с помощью «зеленого» лазера с длиной волны 532 нм 35
5.3.3.3. Вапоризация предстательной железы диодным лазером 37
5.3.3.4. Тулиевый лазер: иттрий-алюминий-гранат 38
5.3.4. Система Urolift 40
5.3.5. Интрапростатические инъекции 41
5.3.6. Экспериментальные методы 42
5.3.6.1. Малоинвазивная аденомэктомия 42
5.3.6.2. (i)TIND 43
5.3.6.3. Роботическая водоструйная аблация под контролем визуализации: AquaBeam 43
5.3.6.4. Конвекционная аблация водяным паром (WAVE): система Rezum 44
5.3.6.5. Эмболизация простатических артерий 45
5.4. Отбор пациентов 46
5.5. Лечение ноктурии у мужчин с симптомами нарушенного мочеиспускания 48
5.5.1. Диагностика 49
5.5.2. Общесоматические заболевания и расстройства сна 49
5.5.3. Лечение ноктурии 51
5.5.3.1. Антидиуретическая терапия 51
5.5.3.2. Препараты для лечения дисфункции нижних мочевых путей 52
5.5.3.3. Другие препараты 53
6. НАБЛЮДЕНИЕ 54
6.1. Динамическое наблюдение (поведенческая терапия) 54
6.2. Медикаментозное лечение 54
6.3. Хирургическое лечение 54
7. ЛИТЕРАТУРА (представлена в конце издания) 54
8. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ 54
9. ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ 55

1. Введение

1.1. Цели и задачи

Симптомы нарушенного мочеиспускания (СНМ) являются частой жалобой у взрослых мужчин. Они оказывают серьезное влияние на качество жизни и приводят к значительным экономическим затратам. Настоящие рекомендации представляют собой руководство, основанное на доказательствах, по обследованию и лечению мужчин в возрасте 40 лет и старше с различными ненейрогенными формами СНМ. Понимание нижних мочевыводящих путей как единого функционального отдела и многофакторная этиология связанных с ними симптомов подразумевают, что в настоящее время основной акцент скорее сделан на СНМ, чем на доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ). Необходимо подчеркнуть, что клинические рекомендации представляют собой наилучшие данные, доступные экспертам на момент публикации. Тем не менее настоящие рекомендации не всегда позволят получить наилучший результат. Они никогда не смогут заменить клинический опыт при определении тактики лечения для отдельного пациента, а скорее помогают сделать выбор с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациента. Рекомендации не являются обязательными для соблюдения и не рассматриваются как юридический стандарт оказания помощи.

1.2. Состав рабочей группы

Рекомендации ЕАУ по ненейрогенным нарушениям мочеиспускания составлены международной группой экспертов по урологии и клинической эпидемиологии. Все эксперты, принимавшие участие в написании настоящих рекомендаций, предоставили данные по возможному конфликту интересов, которые можно посмотреть на сайте ЕАУ: http://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/.

1.3. Доступные публикации

Доступны краткие рекомендации как в печатном виде, так и в различных версиях для мобильных устройств на базе iOS и Android. Это сокращенные версии, которые требуют обращения к полному тексту рекомендаций. Все документы доступны на сайте ЕАУ: http://www.uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/.

1.4. История публикаций

Первые рекомендации по ненейрогенным СНМ у мужчин опубликованы в 2000 г. Стандартная процедура для рекомендаций ЕАУ включает ежегодную оценку новой литературы в этой области, чтобы определить необходимость обновлений. Рекомендации 2020 г. представляют собой ограниченное обновление публикации 2019 г., следующее обновление будет подготовлено в 2021 г.

2. Методы

2.1. Поиск данных

В клинических рекомендациях 2020 г. по ненейрогенным СНМ у мужчин посредством структурированного литературного поиска найдены, сопоставлены и оценены новые и клинически значимые данные. Рабочая группа провела обширный поиск литературы, охватывающий все аспекты рекомендаций. Поиск был ограничен только исследованиями, которые имели высокий уровень доказательности (систематические обзоры с метаанализом, рандомизированные исследования и проспективные сравнительные нерандомизированные исследования) и были опубликованы на английском языке. Поиск проводился в базе данных Medline, EMBASE и библиотеке Кокрейновских систематических обзоров за период с 30 апреля 2018 г. по 1 апреля 2019 г. Всего были найдены 1254 публикации, которые оценивали по клинической значимости. Поисковая стратегия опубликована по адресу: http://www.uroweb.org/guideline/ treatment-of-non-neurogenic-male-luts/supplementary-material.
Для каждой рекомендации в онлайн-режиме заполняется форма для определения силы, с учетом ряда основных элементов, на основании модифицированной методологии GRADE [1, 2]. Сила рекомендаций определяется с учетом следующих основных элементов:

1) общее качество данных в поддержку рекомендаций; ссылки, используемые в этом тексте, градируются по степени согласно системе, модифицированной из классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах [3];
2) выраженность эффекта (индивидуальный или комбинированный эффект);
3) убедительность результатов (точность, согласованность, неоднородность и другие статистические или связанные с исследованиями факторы);

4) баланс между желательными и нежелательными исходами;
5) влияние ценностей и предпочтений пациента на вмешательство;
6) точность этих ценностей и предпочтений пациента.

Эти основные элементы стали основой, которую рабочая группа использует для определения силы каждой рекомендации. Она в свою очередь описана терминами «сильная» или «слабая» [4]. Сила каждой рекомендации определяется балансом между желательными и нежелательными последствиями альтернативных стратегий, качеством данных (включая точность критериев) и природой и вариабельностью ценностей и предпочтений пациентов. С целью консультирования таблицы опубликованы онлайн.

Дополнительную информацию по методологии можно найти в общем разделе «Методология» настоящего печатного издания или в онлайн-версии на сайте ЕАУ: http://www.uroweb.org/guideline/. По указанному адресу также можно просмотреть список ассоциаций, которые оказали поддержку в составлении рекомендаций ЕАУ.

2.2. Рецензирование

Настоящий документ прошел рецензирование перед публикацией в 2016 г. 2.3. Пациенты, к которым относятся данные рекомендации

Эти рекомендации относятся к мужчинам в возрасте 40 лет и старше, которые обращаются к врачу по поводу различных ненейрогенных доброкачественных форм СНМ, например связанных с доброкачественной простатической обструкцией (ДПО), гиперактивностью детрузора (ГД)/гиперактивным мочевым пузырем (ГАМП) или ночной полиурией. Мужчины с заболеваниями нижних мочевыводящих путей, которые не попадают в эту категорию (при наличии сопутствующих неврологических заболеваний, заболеваний нижних мочевыводящих путей или операций в анамнезе, более молодого возраста), обычно требуют более обширного обследования, которое не охватывается данными рекомендациями, но может включать ряд методов, указанных в последующих разделах. Другие группы экспертов разработали рекомендации ЕАУ по нейроурологии, недержанию мочи, урологическим инфекциям, мочекаменной болезни или злокачественным заболеваниям нижних мочевыводящих путей, которые доступны онлайн по адресу: www.uroweb.org/guidelines.

3. Эпидемиология, этиология и патогенез

СНМ можно разделить на накопительные, миктурические и постмиктурические симптомы [5]. СНМ распространены, вызывают беспокойство и ухудшают качество жизни [6–9]. Для обсуждения вариантов лечения, которые могут улучшить качество жизни, требуется в том числе повышение осведомленности о СНМ и накопительных симптомах [10]. СНМ сильно коррелируют со старением [6, 7], вследствие чего связанные с ними затраты будут возрастать соответственно демографическим изменениям [7, 11]. Кроме того, СНМ связаны с различными модифицируемыми факторами риска, свидетельствуя о возможности профилактики (например, метаболический синдром) [12]. Кроме того, у пациентов с СНМ умеренной/тяжелой степени повышен риск серьезных кардиальных событий [13].

У большинства пожилых мужчин выявляется не менее одного СНМ [7]. Как правило, они имеют легкую выраженность и не вызывают сильного беспокойства [9, 10, 14]. СНМ прогрессируют динамически: у некоторых пациентов они сохраняются и усиливаются в течение длительного периода времени, у других их выраженность может уменьшаться [7]. СНМ, как правило, связаны с инфравезикальной обструкцией (ИВО), вызванной доброкачественным увеличением предстательной железы (ПЖ), сопровождающимся гистологическими изменениями, характеризуемыми как ДГПЖ [5, 8]. СНМ не всегда вызваны заболеваниями ПЖ [7, 15]. Различные типы дисфункции мочевого пузыря также могут участвовать в патогенезе СНМ, включая ГД/гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП), нарушение активности/гипоактивность детрузора, а также другие структурные или функциональные изменения мочевыводящих путей и окружающих тканей [15]. Считается, что воспаление также играет роль в патогенезе и прогрессировании ДГПЖ [16, 17]. Кроме того, многие неурологические состояния могут вносить вклад в развитие СНМ, особенно ноктурии [7].

Ниже представлены определения самых частых состояний, связанных с СНМ:

- острая задержка мочи (ОЗМ) – состояние, при котором пациент не может совершить акт мочеиспускания и при котором определяется болезненный, пальпируемый или перкутируемый мочевой пузырь [5];
- хроническая задержка мочи – состояние, при котором отсутствует болезненность в области мочевого пузыря, но его можно пропальпировать или перкутировать после акта мочеиспускания. У таких пациентов может появиться недержание мочи [5];

- инфравезикальная обструкция (ИВО) представляет собой общий термин для описания обструкции во время мочеиспускания, характеризуется повышением давления детрузора и снижением скорости мочеиспускания. Как правило, ИВО диагностируется при одновременном определении скорости мочеиспускания и давления детрузора [5];
- доброкачественная простатическая обструкция (ДПО) является формой ИВО и устанавливается в том случае, когда причиной обструкции является доброкачественное увеличение ПЖ [5]. В настоящих рекомендациях мы используем термин «доброкачественная простатическая обструкция» или «ИВО» в зависимости от того, какой из них указан в исследовании;
- термин «доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ)» используется для описания типичной гистологической картины, которая соответствует заболеванию;
- гиперактивность детрузора (ГД) – уродинамический феномен, характеризующийся непроизвольным сокращением детрузора во время фазы наполнения, которое может быть спонтанным или спровоцированным [5];
- гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП) характеризуется ургентностью, с ургентным недержанием мочи или без него и обычно сопровождается учащенным мочеиспусканием и ноктурией, при отсутствии инфекции или другой патологии [18].

На рисунке 1 показаны различные причины СНМ. У мужчин с СНМ часто выявляется более одного из этих факторов.

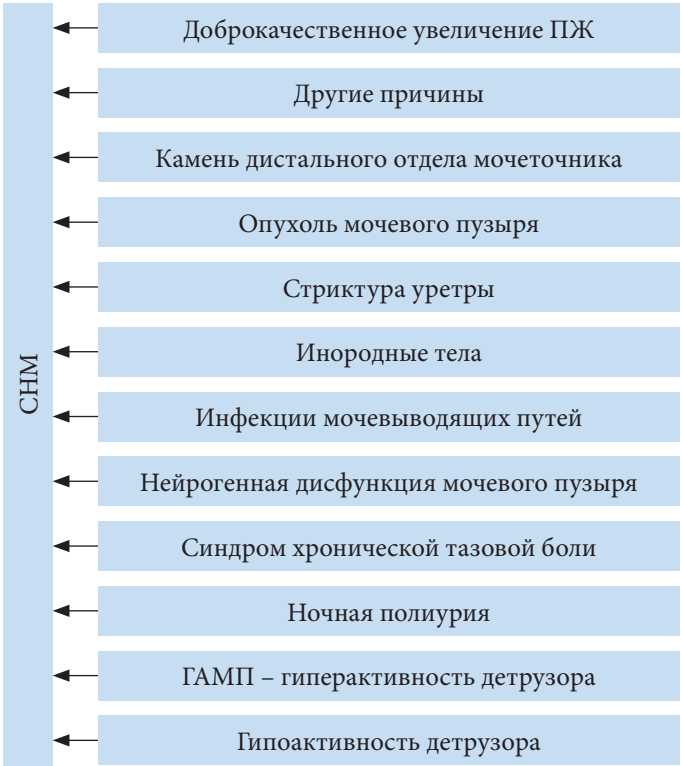


Рис. 1. Причины симптомов нарушенного мочеиспускания у мужчин

4. Обследование

Методы обследования необходимы для диагностики, наблюдения, прогноза прогрессирования заболевания, планирования лечения и прогнозирования эффективности лечения. Клиническое обследование пациентов с СНМ преследует две основные цели:

- провести дифференциальную диагностику, поскольку этиология СНМ у мужчин многофакторная. Поэтому при лечении каждого больного следует соблюдать клинические рекомендации ЕАУ по лечению соответствующих заболеваний;
- определить клинический профиль (включая риск прогрессирования заболевания) пациента с СНМ для проведения наилучшего лечения.

4.1. Медицинский анамнез

Важность изучения анамнеза больного хорошо известна [19–21]. Цель сбора анамнеза – выявить возможные причины СНМ и клинически значимые сопутствующие патологии, например систем-

ные или неврологические заболевания. Кроме того, рекомендуется оценить принимаемые препараты и факторы образа жизни, а также эмоциональные и психологические факторы. Рабочая группа признает необходимость обсуждать СНМ и методы лечения с точки зрения больного. Это включает заверение пациента в отсутствии связи между наличием СНМ и риском развития рака ПЖ [22, 23].

На этапе сбора урологического/хирургического анамнеза для объективной и количественной оценки СНМ необходимо использовать самостоятельно заполняемые вопросники по симптомам (см. раздел 4.2). Дневники мочеиспускания особенно полезны при обследовании больных с ноктурией и/или накопительными симптомами (см. раздел 4.3). Кроме того, необходимо оценивать сексуальную дисфункцию, предпочтительно с помощью валидированных опросников, например Международного индекса эректильной функции (МИЭФ) [24].

Резюме по данным литературы	**УД**
Медицинский анамнез является важнейшей частью обследования пациента	4
Сбор медицинского анамнеза позволяет определить возможные причины СНМ, а также сопутствующие заболевания пациента. Кроме того, необходимо спрашивать о приеме лекарственных препаратов, образе жизни и вредных привычках	4

Рекомендации	**СР**
У мужчин с СНМ всегда необходимо собирать медицинский анамнез	Сильная

4.2. Шкалы симптомов

Во всех опубликованных руководствах по СНМ у мужчин и/или ДГПЖ рекомендуется использовать шкалы симптомов [19, 21]. В настоящее время доступно несколько опросников, каждый из которых чувствителен к изменению выраженности симптомов и может быть использован для оценки эффективности лечения [25–31]. Шкалы симптомов помогают количественно оценить СНМ, определить, какой тип симптомов преобладает; тем не менее они не специфичны ни для заболевания, ни для возраста. В систематическом обзоре, в котором оценивали диагностическую точность отдельных симптомов и опросников по сравнению с исследованием уродинамики (референтный стандарт) в выявлении ИВО у мужчин с СНМ, показано, что отдельные симптомы ИВО не коррелируют с показателями опросников [32].

4.2.1. Международный индекс простатических симптомов (The International Prostaject Symptom Score (IPSS))

Международный индекс простатических симптомов (IPSS) состоит из восьми вопросов, включающих семь вопросов по симптомам и один – по качеству жизни [26]. Выраженность симптомов градируется по степени нарушений как отсутствие (0 баллов), «легкой степени» (1–7 баллов), «умеренной степени» (8–19 баллов) и «тяжелой степени» (20–35 баллов). Ограничения шкалы IPSS включают отсутствие оценки беспокойства по каждому из симптомов, а также недержания мочи и постмиктурических симптомов.

4.2.2. Опросник Международной консультации по недержанию мочи (ICIQ-MLUTS)

ICIQ-MLUTS разработан из мужского опросника ICS. Этот валидированный опросник, заполняемый больным, широко применяется [27]. Он включает 13 вопросов и подшкалы для оценки ноктурии и ГАМП. Опросник доступен на 17 языках.

4.2.3. Датский опросник простатических симптомов (DAN-PSS)

DAN-PSS – это шкала симптомов [30], используемая преимущественно в Дании и Финляндии. Шкалы DAN-PSS и ICIQ-MLUTS позволяют оценить беспокойство, вызываемое каждым из симптомов.

Резюме по данным литературы	**УД**
Шкалы симптомов позволяют оценивать динамику симптомов	3
С помощью шкал симптомов можно провести количественную оценку СНМ и определить, симптомы какого типа преобладают. При этом они специфичны по отношению к заболеванию и возрасту	3

Рекомендации	**СР**
Для рутинного обследования всех мужчин с СНМ следует использовать валидированные опросники по симптомам с вопросами по качеству жизни с повторной оценкой во время и/или после лечения	Сильная

4.3. Дневники мочеиспускания и дневники мочевого пузыря

Учет пациентом объема и времени каждого мочеиспускания называется дневником мочеиспускания. Его также называют дневником мочевого пузыря, если он включает дополнительную информацию, такую как потребление жидкости, использование прокладок, вид деятельности на момент записи или шкалу симптомов [5]. Параметры, которые позволяет оценить дневник мочеиспускания, включают частоту мочеиспускания, общий объем диуреза, включая долю ночного диуреза, известную как индекс ночной полиурии, и объем каждой порции мочеиспускания.

Средний объем суточного диуреза может значительно варьировать. Влияние обстоятельств и индивидуальные вариации обусловливают различия в параметрах дневника мочеиспускания, хотя в литературе опубликовано сравнительно немного данных [33, 34]. Дневник мочеиспускания особенно важен при ноктурии, позволяя установить категорию подлежащего состояния [35–37]. Использование дневников может создать эффект тренировки мочевого пузыря и влияет на частоту мочеиспускания в ночное время [38].

Длительность ведения дневников мочеиспускания должна быть достаточной для исключения случайных ошибок, но не слишком большой, чтобы сохранить правильность заполнения [39]. По данным систематического обзора опубликованной литературы, оптимальная длительность должна составлять три дня и более [40].

Резюме по данным литературы	**УД**
Дневники мочеиспускания и дневники мочевого пузыря позволяют оценить функцию мочеиспускания и снижают субъективность при опросе	3
Дневники мочеиспускания за 3 и 7 дней обеспечивают объективную оценку симптомов у пациентов с СНМ	2b

Рекомендации	**СР**
Дневники мочеиспускания или дневники мочевого пузыря следует использовать у мужчин с преобладанием накопительных симптомов или ноктурией	Сильная
Дневники мочеиспускания следует заполнять в течение не менее 3 дней	Сильная

4.4. Физикальное исследование и пальцевое ректальное исследование

Физикальное исследование направлено на выявление потенциальных причин СНМ и должно быть акцентировано на надлонной области, наружных половых органах, промежности и нижних конечностях. Необходимо исключать выделения из уретры, меатостеноз, фимоз и рак полового члена.

4.4.1. Пальцевое ректальное исследование и определение размера предстательной железы

Пальцевое ректальное исследование (ПРИ) – это самый простой способ оценить объем ПЖ, но точное его определение иногда затруднительно. Описаны способы контроля качества ПРИ [41]. Трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) превосходит ПРИ по точности определения объема ПЖ. Точность ПРИ снижается при увеличении объема ПЖ по ТРУЗИ, особенно при показателях > 30 см^3 [42]. В настоящее время разработана модель визуальной помощи, чтобы урологи могли более точно прогнозировать объем железы [43]. В одном исследовании авторы пришли к выводу, что ПРИ позволяет дифференцировать больных с объемом ПЖ > или < 50 см^3 [44].

Резюме по данным литературы	**УД**
Физикальное исследование является важнейшей частью обследования пациента	4
ПРИ позволяет определить объем ПЖ, однако его результаты плохо коррелируют с истинными показателями	3

Рекомендации	**СР**
Физикальное исследование, включая ПРИ, следует включать в рутинное обследование мужчин с СНМ	Сильная

4.5. Общий анализ мочи

Анализ мочи (тест-полоской или микроскопией осадка) необходимо включать в первичное обследование всех больных с СНМ для определения таких заболеваний, как инфекции мочевыводящих путей (ИМВП), микрогематурия, сахарный диабет. При выявлении изменений в анализе мочи рекомендуется проводить дополнительное обследование в соответствии со стандартами, приведенными в рекомендациях ЕАУ, включая рекомендации по раку мочевыводящих путей и урологическим инфекциям [45–48].

Общий анализ мочи обычно рекомендуется в большинстве руководств по всему миру для первичной диагностики СНМ [49, 50]. Хотя опубликованы ограниченные данные в поддержку этих рекомендаций, достигнут общий консенсус о том, что преимущества явно перевешивают стоимость метода [51]. В последнее время поставлена под сомнение ценность общего анализа мочи в выявлении ИМВП у пациентов с СНМ при отсутствии недавно появившегося учащенного мочеиспускания и болевого синдрома [52].

Резюме по данным литературы	**УД**
Общий анализ мочи (с использованием тест-полосок или микроскопии мочевого осадка) позволяет определить ИМВП, протеинурию, гематурию или глюкозурию, которые требуют дальнейшего обследования	3
Преимущества общего анализа мочи превосходят его стоимость	4

Рекомендации	**СР**
Общий анализ мочи (с использованием тест-полосок или микроскопии мочевого осадка) необходимо использовать при обследовании мужчин с СНМ	Сильная

4.6. Простатический специфический антиген

4.6.1. Простатический специфический антиген и прогнозирование объема предстательной железы

В объединенном анализе плацебоконтролируемых исследований показана хорошая прогностическая ценность уровня простатического специфического антигена (ПСА) в определении объема ПЖ, с зоной под кривой операционных характеристик от 0,76 до 0,78 при различных порогах объема ПЖ (30, 40 и 50 см^3). Для достижения специфичности 70% с сохранением чувствительности от 65 до 70% приблизительный возрастной порог ПСА для выявления объема ПЖ более 40 см^3 составляет > 1,6 нг/мл, > 2,0 нг/мл и > 2,3 нг/мл у мужчин в возрасте 50–60, 60–70 и 70–80 лет соответственно [53].

В крупном популяционном исследовании в Нидерландах показана сильная корреляция между уровнем ПСА и объемом ПЖ [54]. Порог ПСА в 1,5 нг/мл позволяет наиболее точно прогнозировать объем ПЖ > 30 см^3, с положительной прогностической ценностью 78%. Кроме того, прогнозировать объем ПЖ можно по отношению уровня общего и свободного ПСА. Обе формы ПСА позволяют прогнозировать объем ПЖ по ТРУЗИ (± 20%) более чем в 90% случаев [55, 56].

4.6.2. Простатический специфический антиген и риск рака предстательной железы

Роль ПСА в диагностике рака ПЖ описана в рекомендациях ЕАУ по раку ПЖ [57]. Необходимо обсуждать с каждым пациентом возможные преимущества и недостатки использования ПСА для выявления рака ПЖ.

4.6.3. Простатический специфический антиген и прогнозирование исходов, связанных с увеличением предстательной железы

Уровень ПСА – более сильный прогностический фактор дальнейшего роста ПЖ, чем ее объем [58]. Кроме того, в исследовании PLESS показано, что уровень ПСА также позволяет прогнозировать изменение симптомов, качество жизни/беспокойство и максимальную скорость мочеиспускания ($Q_{макс}$) [59]. В продольном исследовании мужчин, получавших консервативное лечение, уровень ПСА является сильным прогностическим фактором клинического прогрессирования [60, 61]. В плацебо-группах крупных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований исходный уровень ПСА позволял прогнозировать риск ОЗМ и операции по поводу увеличения ПЖ [62, 63]. Эквивалентная связь также подтверждена в исследовании Olmsted County Study. Риск необходимости лечения СНМ и ДГПЖ выше у мужчин с исходным уровнем ПСА > 1,4 нг/мл [64]. Показано, что у пациентов с ИВО выше уровень ПСА и объем ПЖ. Положительная прогностическая ценность ПСА в выявлении ИВО составляет 68% [65]. По данным эпидемиологического исследования, повышенный уровень свободного ПСА позволяет прогнозировать клинические проявления ДГПЖ, вне зависимости от уровня общего ПСА [66].

Резюме по данным литературы	**УД**
Уровень ПСА имеет хорошую прогностическую ценность для оценки объема ПЖ и является сильным прогностическим фактором роста ПЖ	1b
Исходный уровень ПСА позволяет прогнозировать риск ОЗМ и операций по поводу увеличения ПЖ	1b

Рекомендации	**СР**
Определение уровня ПСА следует проводить, если выявление рака ПЖ повлияет на тактику лечения	Сильная
Определение уровня ПСА следует проводить, если результат может повлиять на тактику лечения	Сильная

4.7. Определение функции почек

Функцию почек можно оценить по уровню креатинина крови или рассчитанной скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Гидронефроз, почечная недостаточность или задержка мочи чаще встречаются у пациентов с признаками и симптомами ИВО [67]. Даже хотя ИВО может частично вносить вклад в эти осложнения, не получено убедительных данных о механизмах развития [68].

В одном исследовании у 11% больных выявлена почечная недостаточность [67]. При этом ни показатели шкал симптомов, ни показатели качества жизни не коррелируют с уровнем креатинина крови. При наличии почечной недостаточности наиболее вероятными причинами увеличения уровня креатинина в этой группе пациентов могут быть сахарный диабет и артериальная гипертензия. Согласно результатам Comiter и соавт. [69], миктурические симптомы ненейрогенной этиологии не являются фактором риска повышенного уровня креатинина. Koch и соавт. [70] пришли к выводу, что УЗИ почек требуется только больным с повышенным уровнем креатинина.

В эпидемиологическом исследовании Olmsted County у мужчин в домах престарелых наблюдалась корреляция между признаками и симптомами ИВО (но не объемом ПЖ) и хронической болезнью почек [71]. У 2741 последовательного пациента с СНМ снижение Qмакс и наличие в анамнезе артериальной гипертензии и/или сахарного диабета были связаны с хронической болезнью почек [72]. В другом исследовании показано, что Qмакс коррелирует с СКФ у мужчин среднего возраста с СНМ умеренной/тяжелой степени [73]. У пациентов с почечной недостаточностью повышен риск развития послеоперационных осложнений [74].

Резюме по данным литературы	**УД**
Снижение $Q_{макс}$ и наличие в анамнезе артериальной гипертензии и/или сахарного диабета связаны с хронической болезнью почек у пациентов с СНМ	3
У пациентов с почечной недостаточностью повышен риск развития осложнений в послеоперационном периоде	3

Рекомендации	**СР**
Оценку функции почек необходимо проводить при подозрении на почечную недостаточность по данным анамнеза и клинического обследования или при наличии гидронефроза, а также при планировании хирургического лечения СНМ у мужчин	Сильная

4.8. Объем остаточной мочи

Объем остаточной мочи (ООМ) можно установить по данным трансабдоминального УЗИ или катетеризации. ООМ не всегда связан с обструкцией, поскольку повышенный ООМ может быть следствием обструкции и/или плохой функции детрузора (гипоактивность детрузора) [75, 76]. При объеме 50 мл положительная и отрицательная прогностическая ценность ООМ в определении ИВО составляет 63 и 52% соответственно [77]. Большой ООМ не считается противопоказанием к динамическому наблюдению (ДН) или медикаментозной терапии, хотя он может отражать дисфункцию мочевого пузыря и прогнозировать плохой ответ на лечение, особенно при ДН. В исследованиях MTOPS и ALTESS большой исходный ООМ коррелировал с повышенным риском ухудшения симптоматики [62, 63].

Оценка изменения ООМ позволяет выявить пациентов с риском ОЗМ [63]. Это особенно важно при лечении больных, получающих холиноблокаторы. Напротив, исходный ООМ обладает низкой прогностической ценностью в определении риска инвазивного лечения у пациентов, получающих α-блокаторы или выбравших ДН [78]. Однако из-за большой вариабельности результатов между повторными измерениями, отсутствия исследований по исходам в настоящее время невозможно установить порог ООМ для определения тактики лечения. Этот вопрос является приоритетным для изучения.

Резюме по данным литературы	**УД**
Диагностическая ценность оценки ООМ при пороговом значении 50 мл имеет положительную и отрицательную прогностическую ценность в отношении ИВО 63 и 52% соответственно	3
Оценка динамики ООМ позволяет выявить пациентов с риском ОЗМ	3

Рекомендации	**СР**
Определение ООМ у мужчин с СНМ следует включать в рутинное обследование	Слабая

4.9. Урофлоуметрия

Определение скорости мочеиспускания – это широко распространенный базовый неинвазивный уродинамический метод. Ключевые параметры включают $Q_{макс}$ и тип мочеиспускания. В идеале урофлоуметрию необходимо проводить при объеме мочеиспускания > 150 мл. $Q_{макс}$ может варьировать у одного пациента в один или несколько дней [79, 80], в связи с чем полезно повторно проводить урофлоуметрию при объеме мочеиспускания < 150 мл или изменении $Q_{макс}$ или типа мочеиспускания.

Диагностическая точность урофлоуметрии в выявлении ИВО значительно варьирует и в большой степени зависит от выбранных пороговых показателей. При пороге $Q_{макс}$ 10 мл/с специфичность метода составляет 70%, положительная прогностическая ценность – 70%, а чувствительность в диагностике ИВО – 47%. Специфичность при пороговом значении $Q_{макс}$ 15 мл/с составляет 38%, положительная прогностическая ценность – 67%, а чувствительность – 82% [81]. Даже если $Q_{макс}$ составляет более 15 мл/с, нельзя полностью исключить ИВО, учитывая возможные физиологические компенсаторные процессы. Низкая $Q_{макс}$ может быть следствием ИВО [83], гипоактивности детрузора или недостаточного наполнения мочевого пузыря [84]. В связи с этим ценность урофлоуметрии как диагностического метода ограничена, поскольку она не позволяет выявить причину снижения $Q_{макс}$. Специфичность метода можно улучшить путем повторного выполнения. Урофлоуметрию можно использовать для оценки эффективности лечения [84] и корреляции между симптомами и объективными данными.

Резюме по данным литературы	**УД**
Диагностическая точность урофлоуметрии в выявлении ИВО значительно варьирует и зависит от пороговых значений. Для улучшения специфичности необходимо повторять урофлоуметрию	2b
Периодическая оценка изменений ООМ позволяет выявить пациентов с риском ОЗМ	3

Рекомендации	**СР**
При первичном обследовании мужчин с СНМ показано выполнение урофлоуметрии.	Слабая
Урофлоуметрию следует проводить до назначения медикаментозного или хирургического лечения	Сильная

4.10. Визуализация

4.10.1. Верхние мочевыводящие пути

У мужчин с СНМ риск злокачественных образований или других изменений верхних мочевыводящих путей не превышает показатели в общей популяции [70, 85–87]. Ряд аргументов поддерживают проведение УЗИ вместо экскреторной урографии. УЗИ дает более качественное описание образований почки, возможность исследования печени и забрюшинного пространства и одновременную оценку мочевого пузыря, ООМ и ПЖ, наряду с более низкой стоимостью, лучевым воздействием и частотой осложнений [85]. УЗИ верхних мочевыводящих путей показано при наличии большого ООМ, гематурии или мочекаменной болезни.

Резюме по данным литературы	**УД**
У мужчин с СНМ риск развития злокачественных опухолей верхних мочевыводящих путей или других патологий сравним с показателями в общей популяции	3
УЗИ проводится для обследования пациентов с большим ООМ, гематурией или мочекаменной болезнью в анамнезе	4

Рекомендации	**СР**
Пациентам с СНМ показано УЗИ верхних мочевыводящих путей	Слабая

4.10.2. Предстательная железа

Для визуализации ПЖ используют УЗИ, ТРУЗИ, компьютерную томографию и магнитно-резонансную томографию. Тем не менее в повседневной клинической практике проводят преимущественно трансабдоминальное или трансректальное УЗИ [85].

4.10.2.1. Размер и форма предстательной железы

Оценка размера ПЖ важна для выбора метода хирургического лечения, например открытой аденомэктомии, энуклеации, трансуретральной резекции (ТУР) ПЖ, трансуретральной инцизии ПЖ

(ТУИП) или малоинвазивных методов. Размер также необходим перед назначением ингибиторов 5α-редуктазы (5-АР). Размер ПЖ позволяет прогнозировать прогрессирование симптомов и риск осложнений [87].

ТРУЗИ превосходит трансабдоминальное УЗИ в измерении объема ПЖ [88, 89]. Наличие средней доли является противопоказанием для ряда малоинвазивных методов лечения, вследствие чего результаты ТРУЗИ могут повлиять на тактику лечения (см. раздел 5.3).

Резюме по данным литературы	**УД**
Объем ПЖ по данным ТРУЗИ или трансабдоминального УЗИ имеет важное значение перед назначением ингибиторов 5-АР или при выборе метода хирургического лечения	3

Рекомендации	**СР**
При планировании медикаментозного лечения у мужчин с СНМ показана визуализация ПЖ (с помощью трансректального и трансабдоминального УЗИ), если это поможет в выборе необходимого препарата	Слабая
При планировании хирургического лечения у мужчин с СНМ показана визуализация ПЖ	Сильная

4.10.3. Микционная цистоуретрография

Микционная цистоуретрография не рекомендуется при рутинном обследовании мужчин с СНМ. Тем не менее у отдельных больных микционная цистоуретрография позволяет диагностировать пузырно-мочеточниковый рефлюкс, дивертикулы мочевого пузыря или патологию уретры. Выполнение ретроградной уретрографии показано при подозрении на стриктуру уретры.

4.11. Уретроцистоскопия

Пациентам с СНМ и наличием в анамнезе микро- или макрогематурии, стриктуры уретры или рака мочевого пузыря во время диагностического обследования необходимо проводить уретроцистоскопию.

Shoukry и соавт. обследовали 122 пациента с СНМ, используя урофлоуметрию, оценку симптомов и уретроцистоскопию [90]. Дооперационная Qмакс была нормальной у 25% из 60 больных без трабекуляций в мочевом пузыре, 21% из 73 больных с небольшими трабекуляциями и 12% из 40 мужчин с выраженными трабекуляциями, выявленными при уретроцистоскопии. У 21 пациента с дивертикулами мочевого пузыря была ниже Qмакс.

В другом исследовании показано отсутствие корреляции между степенью трабекуляций стенки мочевого пузыря (от I до IV степени) и показателем Qмакс до операции у 39 пациентов с СНМ в возрасте 53–83 лет [91]. В самом крупном исследовании, посвященном этому вопросу, оценивали корреляцию между данными уретроскопии и уродинамического исследования у 492 мужчин пожилого возраста с СНМ [92]. Авторы обнаружили зависимость между цистоскопической картиной (степень трабекуляций и обструкции уретры) и уродинамическими показателями, ГД и низкой податливостью стенки. Однако следует отметить, что примерно у 15% пациентов с нормальными данными цистоскопии была диагностирована ИВО, а у 8% больных не было обструкции даже при наличии выраженных трабекуляций [92].

Резюме по данным литературы	**УД**
Уретроцистоскопия показана пациентам с СНМ и микро- или макрогематурией в анамнезе, стриктурой уретры или раком мочевого пузыря	3
Ни в одном из исследований не показано убедительной связи между данными уретроцистоскопии и уродинамического исследования	3

Рекомендации	**СР**
Уретроцистоскопия показана мужчинам с СНМ перед выполнением малоинвазивного/хирургического лечения, если полученные результаты могут повлиять на тактику	Слабая

4.12. Уродинамическое исследование

При СНМ у мужчин наиболее широко применяемый метод – это цистометрия наполнения и исследование «давление/поток». Основные задачи уродинамического исследования включают изучение функциональных механизмов СНМ и выявление возможных факторов риска неблагоприятных исходов (для принятия информированного решения). Большинство терминов и состояний (ГД, низкая податливость стенки, ИВО/ДПО, гипоактивность детрузора) определяются при уродинамическом исследовании.

4.12.1. Диагностика инфравезикальной обструкции

Исследование «давление/поток» представляет собой основу для определения, которая характеризуется повышением давления детрузора и снижением скорости потока мочи при мочеиспускании. ИВО/ДПО необходимо дифференцировать от гипоактивности детрузора, которая определяется как снижение давления детрузора при мочеиспускании в сочетании со снижением скорости мочеиспускания [5].

Уродинамическое исследование позволяет выявить ГД. В исследованиях описана корреляция между ИВО и ГД [93, 94]. У мужчин с СНМ, связанными с доброкачественным увеличением ПЖ, ГД выявляется в 61% случаев, и она независимо коррелирует со степенью ИВО и возрастом [93].

Распространенность гипоактивности детрузора у мужчин с СНМ составляет примерно 11–40% [95, 96]. Считается, что сократимость детрузора при длительном течении ИВО не снижается, а хирургическое устранение ИВО не улучшает сократимость [97, 98]. В литературе нет опубликованных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по мужчинам с СНМ и возможной ИВО, в которых бы сравнивали стандартные методы исследования (урофлоуметрию и определение ООМ) с исследованием «давление/поток» в отношении результатов лечения, в Великобритании проходит такое исследование, но его окончательные результаты еще не опубликованы [99, 100].

Опубликованы результаты Кокрейновского метаанализа, целью которого было определить, позволяет ли инвазивное уродинамическое исследование снизить число мужчин с сохраняющимися СНМ. В метаанализ включено два исследования (n = 350). Хотя инвазивное уродинамическое исследование влияло на тактику ведения и больным реже проводили операцию, авторы не выявили различий в снижении выраженности СНМ после лечения [101]. В метаанализе ретроспективных исследований показано, что гиперактивность детрузора, выявленная на КУДИ перед операцией, не играет роли в прогнозировании результатов хирургического лечения ИВО у мужчин [102].

В связи с инвазивным характером уродинамического исследования из-за установки катетера оно обычно проводится при неэффективности консервативного лечения. Рабочая группа предприняла попытку определить специфические показания к исследованию «давление/поток» на основании возраста, результатов других диагностических методов и ранее проводимого лечения. Рабочая группа предложила различную степень необходимости для исследования «давление/поток» у мужчин в возрасте > 80 и < 50 лет, что может отражать отсутствие убедительных данных. Кроме того, не достигнуто консенсуса по тому, нужно и можно ли выполнять уродинамическое исследование при планировании операции у мужчин с преимущественно миктурическими СНМ и $Q_{макс}$ > 10 мл/с, хотя рабочая группа признает, что при $Q_{макс}$ < 10 мл/с наличие ИВО вероятно и исследование «давление/поток» проводить необязательно.

Необходимо подчеркнуть, что пациентов с неврологическими заболеваниями, включая больных после радикальных операций на органах малого таза, необходимо обследовать согласно рекомендациям ЕАУ по нейроурологии [103].

4.12.2. Видеоуродинамическое исследование

Видеоуродинамическое исследование дает дополнительную анатомическую и функциональную информацию и рекомендуется при сомнениях в патофизиологических механизмах развития СНМ.

Резюме по данным литературы	**УД**
В литературе не опубликовано РКИ, в которых сравнивали стандартное обследование (урофлоуметрию и определение ООМ) с исследованием «давление/поток» в отношении результатов лечения пациентов с СНМ и подозрением на ИВО	3

Рекомендации	**СР**
Исследование «давление/поток» показано отдельным пациентам со специфическими показаниями перед операцией или при необходимости оценки подлежащей патофизиологии СНМ	Слабая
Исследование «давление/поток» показано мужчинам, которым ранее проводилось лечение (инвазивное) СНМ без клинического эффекта	Слабая
При планировании хирургического лечения исследование «давление/поток» показано больным, у которых объем мочеиспускания не превышает 150 мл	Слабая
Исследование «давление/поток» показано перед хирургическим лечением пациентов с беспокоящими, преимущественно миктурическими, симптомами и $Q_{макс}$ > 10 мл/с	Слабая
При планировании хирургического лечения пациентам с беспокоящими, преимущественно миктурическими, симптомами исследование «давление/поток» показано при ООМ > 300 мл	Слабая
При планировании хирургического лечения пациентам с беспокоящими, преимущественно миктурическими, симптомами исследование «давление/поток» показано при возрасте > 80 лет	Слабая
При планировании хирургического лечения у мужчин в возрасте < 50 лет с беспокоящими, преимущественно миктурическими, симптомами показано исследование «давление/поток»	Слабая

4.13. Неинвазивные методы диагностики инфравезикальной обструкции у мужчин с симптомами нарушенного мочеиспускания

4.13.1. Конфигурация предстательной железы/внутрипузырный рост

ТРУЗИ позволяет оценить конфигурацию ПЖ с помощью концепции коэффициента площади предполагаемого круга (PCAR) [104]. PCAR позволяет оценить, насколько поперечное изображение ПЖ на УЗИ приближено к форме круга. Чем более циркулярная ПЖ, тем ближе соотношение к 1. При показателе 0,8 PCAR чувствительность в выявлении ИВО составляет 77%, а специфичность – 75% [104].

Внутрипузырный рост представляет собой расстояние (в мм) между концом средней доли ПЖ в среднесагиттальной плоскости, измеренное при расположении датчика УЗИ в надлонной области с наполнением мочевого пузыря на 150–250 мл. Степень I составляет 0–4,9 мм, степень II – 5–10 мм, степень III – > 10 мм.

Внутрипузырный рост хорошо коррелирует с ИВО (наличием и тяжестью) с положительной прогностической ценностью 94% и отрицательной прогностической ценностью 79% [105]. Внутрипузырный рост также положительно коррелирует с объемом ПЖ, ГД, податливостью стенки мочевого пузыря, давлением детрузора при $Q_{макс}$, индексом ИВО и ООМ, но отрицательно коррелирует с $Q_{макс}$ [102]. Внутрипузырный рост является хорошим прогностическим фактором восстановления мочеиспускания после удаления катетера у больных с ОЗМ [107, 108]. К настоящему времени не получено данных о различиях в результатах между исследователями и исследованиями, а также по кривой обучения. Таки образом, внутрипузырный рост может быть хорошим критерием диагностики ИВО у пациентов с СНМ. В настоящее время продолжается оценка роли данного показателя как неинвазивной альтернативы исследованию «давление/поток» при обследовании СНМ у мужчин.

4.13.2. Определение толщины стенки мочевого пузыря/детрузора и массы мочевого пузыря по УЗИ

Для определения толщины стенки мочевого пузыря измеряется расстояние между слизистой и адвентицией. Для определения толщины детрузора необходимо измерить только детрузор, расположенный между слизистой и адвентицией [109].

Описана корреляция между толщиной стенки мочевого пузыря и параметрами исследования «давление/поток». Порог 5 мм для передней стенки мочевого пузыря при наполнении на 150 мл позволяет наиболее точно дифференцировать пациентов с ИВО и без нее [110]. Толщина детрузора в передней части мочевого пузыря при его наполнении на ≥ 250 мл (порог для ИВО > 2 мм) обладает положительной прогностической ценностью 94%, специфичностью 95% и согласием с исследованием «давление/поток» 89% [73]. Порог толщины детрузора 2,0, 2,5 и 2,9 мм у больных с СНМ позволяет диагностировать ИВО в 81, 89 и 100% случаев соответственно [111].

Во всех исследованиях показано, что определение толщины детрузора и стенки мочевого пузыря обладает более высокой диагностической ценностью в выявлении ИВО, чем $Q_{макс}$ или Qср при урофлоуметрии, определение ООМ, объем ПЖ или выраженность симптомов. При этом в одном из исследований не выявлено различий в толщине стенки мочевого пузыря у пациентов с нормальными уродинамическими показателями и больными с ИВО или ГД; однако в нем не использовали специфический объем наполнения мочевого пузыря для определения толщины стенки [112]. Недостатки метода включают отсутствие стандартизации и данных о том, какое из измерений (толщины стенки или детрузора) более информативно [109–113]. По этой причине определение толщины стенки мочевого пузыря/детрузора не входит в рекомендованный диагностический алгоритм мужчин с СНМ.

Масса мочевого пузыря, определенная по УЗИ, позволяет выявить ИВО с точностью 86% при использовании порога 35 г [114, 115]. СНМ тяжелой степени и большая масса мочевого пузыря (> 35 г) являются факторами риска проведения операции у мужчин, которые получают α-блокаторы [116].

4.13.3. Неинвазивное исследование «давление/поток»

Метод манжетки на половом члене, при котором струя мочи прерывается при установлении изоволюметрического давления в мочевом пузыре, представляет собой перспективный метод с хорошей воспроизводимостью [117] и согласием между операторами [118], для которого созданы номограммы [119]. Кроме того, в настоящее время изучается метод, при котором струя мочи не прерывается [120].

Метод наружного презерватива [121] обладает высокой корреляцией с инвазивным исследованием «давление/поток» [122]. Также предложены резистивный индекс [123] и оценка угла между ПЖ и уретрой [124], но они по-прежнему являются экспериментальными.

4.13.4. Информативность неинвазивных методов в диагностике инфравезикальной обструкции у мужчин с симптомами нарушенного мочеиспускания по сравнению с исследованием «давление/поток»

В систематическом обзоре, проведенном рабочей группой, оценивали информативность неинвазивных методов в диагностике инфравезикальной обструкции у мужчин с симптомами нарушенного мочеиспу-

скания по сравнению с исследованием «давление/поток» [125]. Всего в обзор включено 42 исследования. Большинство исследований были проспективными когортными, и в них оценивали диагностическую точность следующих неинвазивных методов: манжетка на половом члене, урофлоуметрия, определение толщины детрузора/стенки мочевого пузыря, массы мочевого пузыря, метод наружного презерватива, внутрипузырный рост ПЖ, УЗИ в режиме Допплера, объем ПЖ/высота и спектроскопия в ближней инфракрасной области. В целом, данные по диагностической точности этих методов ограничены неоднородностью исследований в отношении порога для оценки ИВО, различными критериями ИВО в исследованиях и небольшим числом публикаций по каждому методу. Специфичность, чувствительность, положительная и отрицательная прогностическая ценность каждого неинвазивного метода в значительной степени варьировали. По этой причине, несмотря на перспективные результаты ряда неинвазивных методов диагностики ИВО, методом выбора остается инвазивное уродинамическое исследование.

Резюме по данным литературы	**УД**
Данные по диагностической точности неинвазивных методов ограничены неоднородностью исследований, а также небольшим количеством работ по каждому из методов	1a
Специфичность, чувствительность, положительная и отрицательная прогностическая ценность неинвазивных методов в значительной степени варьируют	1a

Рекомендации	**СР**
В настоящее время нельзя рекомендовать ни один из неинвазивных методов диагностики ИВО у мужчин с СНМ в качестве альтернативы исследованию «давление/поток».	Сильная

Рис. 2. Алгоритм диагностики СНМ у мужчин в возрасте 40 лет и старше

5. Лечение

5.1. Консервативное лечение

5.1.1. Динамическое наблюдение

Многие пациенты с СНМ не настолько обеспокоены своими симптомами, чтобы им требовалось медикаментозное или хирургическое лечение. Всех мужчин с СНМ необходимо обследовать до назначения любого вида лечения для оценки тяжести СНМ и разделения между подавляющим большинством больных с так называемыми неосложненными СНМ, которые не несут угрозы жизни, и более редкими пациентами с осложненными СНМ. Динамическое наблюдение (ДН) считается приемлемым вариантом для многих мужчин с невыраженными симптомами, поскольку только у части из них на фоне отсутствия лечения могут развиться ОЗМ и такие осложнения, как почечная недостаточность или камни [126, 127], а у других мужчин симптоматика остается стабильной при наблюдении в течение года [128]. Примерно у 85% пациентов с СНМ легкой степени в течение года отсутствует отрицательная динамика [125].

В исследовании, в котором сравнивали ДН и трансуретральную резекцию ПЖ (ТУР ПЖ) у мужчин с СНМ умеренной степени, показано, что в группе хирургического лечения лучше сохранялась функция мочевого пузыря (скорость мочеиспускания и ООМ), особенно у больных с высокой обеспокоенностью симптомами. При этом 36% пациентов за 5 лет перешли в группу ТУР ПЖ, а 64% больных были удовлетворены ДН [130, 131]. Самыми сильными прогностическими факторами неэффективности ДН являются увеличение беспокойства симптомами и ООМ. Поэтому для ДН подходят мужчины с неосложненными СНМ легкой/умеренной степени, которые не обеспокоены своими симптомами.

5.1.2. Поведенческая терапия и рекомендации по диете

Динамическое наблюдение обычно включает следующие компоненты:

- обучение (по заболеванию);
- заверение больного в том, что расстройство мочеиспускания не связано с раком;
- периодический мониторинг;
- рекомендации по образу жизни [128, 129, 132, 133]:
- уменьшение потребления жидкости в определенные периоды для снижения частоты мочеиспускания в наименее приемлемое время (на ночь или перед походом в общественные места);
- избегание или коррекция потребления кофеина или алкоголя, которые могут оказывать диуретический и ирритативный эффект, тем самым увеличивая диурез и частоту мочеиспускания и усиливая ургентность и ноктурию;
- использование техники расслабленного и двойного мочеиспускания;
- массаж бульбозного отдела уретры для профилактики постмиктурического подкапывания;
- техники прерывания, например, сжатие головки полового члена, дыхательные упражнения, сдавление промежности и психологические приемы, чтобы не думать о мочевом пузыре и туалете, чтобы лучше контролировать накопительные симптомы;
- тренировка мочевого пузыря, которая помогает сдерживать позыв, когда появляется сенсорная ургентность, для увеличения вместимости мочевого пузыря и времени между мочеиспусканиями;
- пересмотр препаратов и оптимизация времени приема или замена препаратов на другие с меньшим числом побочных эффектов со стороны мочевыводящих путей; эти рекомендации особенно применимы к диуретикам;
- предоставление необходимой помощи при наличии нарушений движений кисти, подвижности или ментального статуса;
- лечение запоров.

В настоящее время получены данные о том, что самостоятельное наблюдение как часть ДН уменьшает выраженность симптомов и прогрессирование заболевания [132, 133]. У мужчин, рандомизированных в группу трех сеансов самостоятельного наблюдения наряду с ДН, через 12 месяцев отмечалось более выраженное улучшение симптомов и качества жизни, чем у пациентов в группе только ДН [132].

5.1.3. Практические вопросы

Компоненты самостоятельного наблюдения отдельно не изучались. Вышеперечисленные компоненты рекомендаций по образу жизни получены из официальной методологии консенсуса [134]. Требуются дальнейшие исследования в этой области.

Резюме по данным литературы	УД
ДН является безопасной тактикой у пациентов, которые в меньшей степени обеспокоены расстройствами мочеиспускания или которые хотят отложить лечение. В течение 5 лет необходимость в лечении возникает у 21% пациентов; в 79% случаев симптомы остаются стабильными	1b
По данным другого исследования, у 81% больных при средней длительности наблюдения 17 месяцев выраженность симптомов не меняется	2
У мужчин, рандомизированных в группу трех сеансов самостоятельного ведения наряду с ДН, через 12 месяцев отмечалось более выраженное улучшение симптомов и качества жизни, чем у пациентов в группе только ДН. Самостоятельное ведение как часть ДН уменьшает выраженность симптомов и прогрессирование заболевания	1b

Рекомендации	СР
Пациентам с симптомами легкой/умеренной степени можно предлагать динамическое наблюдение	Сильная
Пациентам с СНМ всегда необходимо давать рекомендации по образу жизни до или одновременно с началом лечения	Сильная

5.2. Лекарственная терапия

5.2.1. Антагонисты α1-адренорецепторов (α1-блокаторы)

Механизм действия: α1-блокаторы подавляют действие эндогенно выделяемого норадреналина на гладкомышечные клетки ПЖ и тем самым снижают тонус ПЖ и ИВО [135]. Тем не менее показано, что α1-блокаторы оказывают слабое влияние на сопротивление инфравезикального отдела, определяемое уродинамически [136], а улучшение СНМ на фоне лечения слабо коррелирует с обструкцией [137]. В связи с этим могут играть роль другие механизмы.

α1-адренорецепторы, расположенные вне ПЖ (например, в мочевом пузыре и/или в спинном мозге), и другие подтипы α1-адренорецепторов (α1B- или α1D-адренорецепторы) могут выступать в качестве медиаторов положительного действия α-блокаторов. Побочные эффекты на фоне терапии, вероятно, обусловлены воздействием α1-блокаторов на α1-адренорецепторы кровеносных сосудов, центральной нервной системы и гладкомышечных клеток вне ПЖ.

Доступные препараты включают: алфузозина гидрохлорид (алфузозин); доксазозина мезилат (доксазозин); силодозин; тамсулозина гидрохлорид (тамсулозин); теразозина гидрохлорид (теразозин) и нафтопидил. α-блокаторы имеют различные формы дозирования. Хотя разные формы обладают разной фармакокинетикой и профилем переносимости, различие в клинической эффективности выглядит незначительным.

Эффективность: косвенные и ограниченные прямые сравнения показали, что все α1-блокаторы имеют сопоставимую эффективность при применении в соответствующих дозах [138]. Хотя для достижения максимального улучшения симптоматики требуется несколько недель, статистически значимое преимущество над плацебо наблюдается уже в первые часы или дни приема [137].

В контролируемых исследованиях показано, что α1-блокаторы обычно снижают показатель IPSS примерно на 30–40% и увеличивают $Q_{макс}$ примерно на 20–25%. Однако в соответствующих плацебо-группах также наблюдалось статистически значимое улучшение [60, 139]. В исследованиях с открытым приемом наблюдалось улучшение показателя IPSS до 50% и увеличение $Q_{макс}$ до 40% [60, 139]. В систематическом обзоре и метаанализе показано, что вариации $Q_{макс}$ не позволяют достоверно оценить истинное влияние α1-блокаторов на ИВО, поскольку небольшие изменения $Q_{макс}$ сопровождаются значительным улучшением индекса ИВО при исследовании «давление/поток» [140].

α1-блокаторы позволяют уменьшить выраженность как накопительных, так и миктурических симптомов. Хотя, по данным исследований с наблюдением менее года, эффективность α1-блокаторов не зависит от размера ПЖ, при более длительном наблюдении их эффективность выше у пациентов с небольшим объемом железы (< 40 см^3) [62, 141–144]. Эффективность α1-блокаторов не зависит от возраста [139]. Они не уменьшают размер ПЖ и не предотвращают риск развития ОЗМ при более длительном наблюдении [142–144]; однако последние результаты свидетельствуют о положительном эффекте α1-блокаторов (алфузозина и тамсулозина) при ОЗМ [145]. Тем не менее снижение показателя IPSS и улучшение $Q_{макс}$ на фоне терапии α1-блокаторами сохраняются в течение как минимум четырех лет.

Переносимость и безопасность: распределение рецепторов в нижних мочевыводящих путях, избирательность по подтипам рецепторов и особенности фармакокинетики обусловливают профиль переносимости каждого из препаратов. К наиболее частым побочным эффектам при

приеме α1-блокаторов относят астению, головокружение и (ортостатическую) гипотензию. Вазодилатирующее влияние наиболее выражено при применении доксазозина и теразозина, но встречается гораздо реже при приеме алфузозина и тамсулозина [146]. Пациенты с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или сопутствующей терапией вазоактивными препаратами могут быть восприимчивы к вазодилатации, индуцированной α-блокаторами [147]. Напротив, частота гипотензии на фоне селективного α1a-блокатора силодозина сравнима с плацебо [148]. В крупном ретроспективном когортном анализе мужчин в возрасте > 66 лет прием α-блокаторов сопровождался повышением риска падений (отношение шансов (ОШ) 1,14) или переломов (ОШ 1,16), вероятнее всего, вследствие артериальной гипотензии [149].

В 2005 г. в рамках хирургического лечения катаракты было обнаружено их неблагоприятное воздействие на глаза в виде так называемого синдрома интраоперационной вялости радужной оболочки (intra-operative floppy iris syndrome – IFIS) [150]. В недавно опубликованном метаанализе на фоне приема алфузозина, доксазозина, тамсулозина или теразозина показано повышение риска IFIS для всех α1-блокаторов [151]. Вероятность возникновения была намного выше для тамсулозина. В связи с этим представляется целесообразным не начинать лечение α-блокаторами перед операцией по удалению катаракты, и офтальмолог должен знать о том, что пациент получал или получает препараты этой группы.

В систематическом обзоре сделан вывод, что α1-блокаторы не оказывают неблагоприятного влияния на либидо, в небольшой степени улучшают эректильную функцию, но иногда приводят к нарушению эякуляции [152]. Первоначально считалось, что при нарушении эякуляции имеет место ретроградная эякуляция, однако последние данные свидетельствуют о том, что нарушение эякуляции связано со снижением или отсутствием семенной жидкости во время эякуляции, причем фактором риска считается молодой возраст. По данным метаанализа, частота эякуляторной дисфункции на фоне α-блокаторов выше, чем в группе плацебо (ОШ 5,88). Нарушение эякуляции наблюдается чаще при терапии тамсулозином и силодозином (ОШ 8,57 и 32,5), чем в группе плацебо, но риск ниже при приеме доксазозина и теразозина (ОШ 0,80 и 1,78) [153]. При метарегрессии показано, что частота эякуляторной дисфункции независимо связана с улучшением СНМ и скорости мочеиспускания, свидетельствуя о том, что чем выше эффективность α-блокаторов, тем выше частота эякуляторной дисфункции.

Практические вопросы: α-блокаторы, как правило, являются первой линией лекарственной терапии СНМ у мужчин из-за быстрого начала действия, хорошей эффективности, низкой частоты и тяжести нежелательных явлений. При этом α-блокаторы не предотвращают риск развития ОЗМ или необходимость хирургического лечения. Офтальмологи должны знать о применении α1-блокаторов перед операцией по поводу катаракты. Также необходимо информировать пациентов пожилого возраста о риске ортостатической гипотензии при приеме неселективных α1-блокаторов. Пациентов, заинтересованных в сексуальной активности, следует информировать о риске эякуляторной дисфункции на фоне приема α-блокаторов.

Резюме по данным литературы	**УД**
α-блокаторы эффективнее плацебо в уменьшении выраженности СНМ (по шкале IPSS) и увеличении $Q_{макс}$	1a
Алфузозин, теразозин и доксазозин статистически значимо повышают риск развития сосудистых нежелательных явлений по сравнению с плацебо	1a
Алфузозин, доксазозин, тамсулозин и теразозин повышают риск развития синдрома интраоперационной вялости радужной оболочки	1a
α-блокаторы чаще вызывают эякуляторную дисфункцию, чем плацебо, особенно более селективные, а именно тамсулозин и силодозин	1a

Рекомендация	**СР**
α-блокаторы показаны мужчинам при СНМ умеренной и тяжелой степени	Сильная

5.2.2. Ингибиторы 5α-редуктазы

Механизм действия: влияние андрогенов на ПЖ опосредовано дигидротестостероном (ДГТ), который образуется из тестостерона под действием фермента 5-АР, стероидного фермента, связанного с ядром [154]. Этот фермент существует в виде двух изоформ:

- 5-АР 1-го типа, экспрессируемая в небольших количествах и малоактивная в ПЖ, но обеспечивающая основную часть активности фермента в других тканях, например в коже и печени;
- 5-АР 2-го типа, экспрессируемая и действующая главным образом в ПЖ.

Для клинического применения доступны два ингибитора 5-АР: дутастерид и финастерид. Финастерид подавляет только 5-АР 2-го типа, тогда как дутастерид одинаково эффективно подавляет 5-АР 1-го и 2-го типов (двойной ингибитор 5-АР). Ингибиторы 5-АР, действующие путем индуцирования апоптоза эпителиальных клеток ПЖ [155], способствуют уменьшению размера ПЖ на 18–28% и уровня ПСА до 50% после 6–12 месяцев лечения [156]. Средний объем уменьшения ПЖ и снижение уровня ПСА могут быть более выражены после длительного лечения. При длительном приеме финастерида уровень ДГТ снижается примерно на 70%, а при приеме дутастерида – на 95%. При этом концентрация ДГТ в ПЖ на фоне приема обоих ингибиторов 5-АР уменьшается примерно одинаково (на 85–90%).

Эффективность: клиническая эффективность по сравнению с плацебо наблюдается при длительности лечения минимум 6 месяцев. После 2–4 лет терапии ингибиторами 5-АР у пациентов с СНМ, вызванными увеличением ПЖ, выраженность СНМ (по IPSS) уменьшается примерно на 15–30%, объем ПЖ – примерно на 18–28%, а $Q_{макс}$ повышается примерно на 1,5–2,0 мл/с [62, 143, 144, 157–163]. Непрямое сравнение результатов и данные одного сравнительного исследования (длительность наблюдения 12 месяцев) свидетельствуют о том, что дутастерид и финастерид в одинаковой степени эффективны при лечении СНМ [156, 164]. Уменьшение выраженности симптомов зависит от исходного размера ПЖ.

Финастерид не превышает по эффективности плацебо при размере ПЖ < 40 см^3 [165]. Однако выявлено, что дутастерид снижает показатель IPSS, объем ПЖ, а также риск развития ОЗМ и увеличивает $Q_{макс}$ даже при исходных объемах ПЖ 30–40 см^3 [166, 167]. По результатам долгосрочного исследования дутастерида у мужчин с наличием симптомов, объемом ПЖ > 30 см^3 и повышенным риском прогрессирования, препарат уменьшает выраженность СНМ по крайней мере настолько же или даже более эффективно, чем тамсулозин [143, 163, 168]. Отмечено, что чем выше исходный объем ПЖ (или уровень ПСА), тем быстрее и более выражен эффект от приема дутастерида в отношении симптомов по сравнению с тамсулозином.

Ингибиторы 5-АР (но не α1-блокаторы) уменьшают долговременный (более года) риск развития ОЗМ или необходимости хирургического вмешательства [62, 161, 169]. В исследовании Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study при длительности наблюдения 4 года относительный риск ОЗМ в группе финастерида был на 57%, а необходимости операции – на 55% ниже по сравнению с группой плацебо [161]. В исследовании Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) снижение относительного риска ОЗМ и необходимости операции в группе финастерида было статистически более значимо, чем в группе плацебо (68 и 64% соответственно, абсолютное снижение на 2 и 3% соответственно) [62]. Объединенный анализ РКИ с длительностью наблюдения два года показал, что финастерид статистически значимо уменьшает частоту ОЗМ на 57%, а риск проведения операции – на 34% по сравнению с плацебо у мужчин с СНМ умеренной степени (абсолютное снижение обоих показателей на 2%) [170]. Кроме того, подтверждена эффективность дутастерида в уменьшении риска ОЗМ и необходимости операции. В исследованиях с открытым приемом показаны значимые изменения уродинамических параметров [171, 172]. Финастерид снижает объем кровопотери во время трансуретральных операций на ПЖ, возможно, благодаря влиянию на кровоснабжение ПЖ [173, 174].

Переносимость и безопасность: наиболее выраженные нежелательные явления ингибиторов 5-АР связаны с сексуальной функцией и включают снижение либидо, эректильную дисфункцию и, реже, нарушение эякуляции, например ретроградную эякуляцию, отсутствие эякуляции или уменьшение объема эякулята [62, 144, 156, 175]. Примерно у 1–2% пациентов развивается гинекомастия (болезненность груди и сосков). Результаты двух исследований показали более высокую частоту рака высокой степени злокачественности в группах ингибиторов 5-АР по сравнению с плацебо, хотя не доказано причинной взаимосвязи [176, 177]. В настоящее время продолжается длительная дискуссия по возможным сердечно-сосудистым побочным эффектам ингибиторов 5-АР, в частности дутастерида [178]. В популяционном исследовании, проведенном в Тайване, Hsieh и соавт. не выявлено связи между приемом ингибиторов 5-АР и повышением частоты сердечно-сосудистых побочных эффектов [178, 179].

Практические вопросы: ингибиторы 5-АР следует назначать мужчинам с СНМ умеренной/тяжелой степени и увеличенной ПЖ (> 40 см^3) и/или повышенным уровнем ПСА (> 1,4–1,6 нг/мл). Ингибиторы 5-АР снижают риск ОЗМ и необходимость оперативного лечения. Из-за медленного начала действия они подходят только для длительного лечения. Необходимо учитывать их влияние на уровень ПСА при скрининге рака ПЖ.

Резюме по данным литературы	УД
После 2–4 лет приема у пациентов с СНМ, вызванных увеличением ПЖ, ингибиторы 5-АР уменьшают показатель шкалы IPSS примерно на 15–30%, объем ПЖ на 18–28% и увеличивают $Q_{макс}$ на 1,5–2,0 мл/с	1b
Ингибиторы 5-АР замедляют прогрессирование заболевания, снижая риск ОЗМ и оперативного лечения. Вследствие медленного начала действия они подходят только для длительной терапии (в течение нескольких лет)	1a
Наиболее важные нежелательные явления ингибиторов 5-АР связаны с сексуальной функцией и включают снижение либидо, эректильную дисфункцию и, реже, расстройства эякуляции, такие как ретроградная эякуляция, невозможность достижения эякуляции и снижение объема эякулята	1b

Рекомендации	СР
Ингибиторы 5-АР показаны мужчинам с СНМ умеренной и тяжелой степени и увеличенной ПЖ (> 40 см^3)	Сильная
Следует информировать пациентов об отсроченном улучшении симптомов на фоне 5-АР (через 3–6 месяцев)	Сильная

5.2.3. Антагонисты мускариновых рецепторов

Механизм действия: детрузор иннервируется парасимпатическими нервами, основным нейротрансмиттером которых является ацетилхолин, обладающий способностью стимулировать мускариновые рецепторы (М-холинорецепторы) на поверхности гладкомышечных клеток. Однако мускариновые рецепторы плотно экспрессируются не только на гладкомышечных клетках, но и на клетках других типов, например, на переходно-клеточном эпителии мочевого пузыря и эпителиальных клетках слюнных желез. У человека описано 5 подтипов мускариновых рецепторов (М1–М5), из которых в детрузоре преобладают подтипы М2 и М3. Хотя большую часть рецепторов относят к подтипу М2, функционально более важную роль в сокращении детрузора у здоровых лиц играет подтип М3 [180, 181]. Антимускариновые эффекты могут индуцировать или регулировать клетки других типов, например переходно-клеточный эпителий мочевого пузыря и/или в центральной нервной системе [182, 183].

Для лечения ГАМП/накопительных симптомов зарегистрированы следующие антагонисты мускариновых рецепторов: дарифенацина гидробромид (дарифенацин); фезотеродина фумарат (фезотеродин); оксибутинина хлорид (оксибутинин); пропиверина хлорид (пропиверин); солифенацина сукцинат (солифенацин); толтеродина тартрат (толтеродин) и троспия хлорид. Кроме того, опубликованы данные по трансдермальной форме дозирования оксибутинина [184, 185].

Эффективность: применение антагонистов мускариновых рецепторов ранее в основном изучали у женщин, поскольку считалось, что СНМ у мужчин вызваны заболеваниями ПЖ, поэтому лечить их предлагалось простатспецифичными препаратами. Однако научных данных в пользу такого предположения нет [186]. При дополнительном анализе исследований с открытым приемом, в которые входили пациенты с симптомами ГАМП, показано, что влияние на ургентность, частоту мочеиспускания или императивное недержание мочи оказывает возраст, а не пол пациента [187]. По данным объединенного анализа, который включал анализ подгруппы мужчин, фезотеродин в дозе 8 мг превосходит толтеродин с продленным высвобождением в дозе 4 мг в уменьшении тяжелых эпизодов ургентности за сутки и улучшении показателя шкалы беспокойства OAB-q Symptom Bother через 12 недель. Частота острой задержки мочеиспускания составила около 2% [188].

Эффективность антимускариновых препаратов в качестве монотерапии оценивали у взрослых мужчин с симптомами ГАМП при отсутствии ИВО [189–194]. Длительность большинства исследований составила всего 12 недель. Проведено четыре дополнительных анализа результатов крупных РКИ по лечению ГАМП у женщин и мужчин без ИВО с акцентом только на мужчинах [186, 190, 195]. Толтеродин позволяет уменьшить выраженность императивного недержания мочи, учащенного мочеиспускания за сутки или в дневное время, мочеиспускания, связанного с ургентностью, а также улучшить восприятие пациентом эффективности лечения. Солифенацин статистически значимо улучшает средние показатели восприятия состояния мочевого пузыря, средние показатели опросников по ГАМП и общее восприятие проблем с мочевым пузырем, а фезотеродин позволяет уменьшить частоту мочеиспускания, число эпизодов ургентности и императивного недержания мочи. В исследованиях с открытым приемом толтеродина показано уменьшение частоты мочеиспускания за сутки, выраженности ноктурии, императивного недержания и показателя шка-

лы IPSS через 12–25 недель терапии по сравнению с исходными показателями [191, 194]. Согласно результатам РКИ Tolterodine and Tamsulosin in Men with LUTS including OAB: Evaluation of Efficacy and Safety («Толтеродин и тамсулозин у мужчин с СНМ, включая ГАМП: оценка эффективности и безопасности»), в группе монотерапии толтеродином с продленным высвобождением через 12 недель наблюдалось уменьшение только количества мочеиспусканий за сутки по сравнению с плацебо. При этом не отмечалось уменьшения ургентности, общего показателя шкалы IPSS и домена качества жизни по сравнению с плацебо. Пропорция пациентов, у которых был эффективен толтеродин замедленного действия в комбинации с тамсулозином, была выше по сравнению с тремя другими группами [193].

В последующем анализе показано, что холиноблокаторы более эффективны у мужчин с уровнем ПСА < 1,3 нг/мл (небольшой объем ПЖ) [196]. В двух других исследованиях обнаружен положительный эффект холиноблокаторов у пациентов с ГАМП и наличием ИВО [194, 197]. В небольшом рандомизированном исследовании без плацебо-контроля у больных, получавших пропиверина гидрохлорид, отмечалось снижение частоты мочеиспускания и эпизодов ургентности [197].

Переносимость и безопасность: около 3–10% пациентов отказываются от дальнейшего участия в исследованиях по мускариновым препаратам, что сопоставимо с показателями в группах плацебо. Нежелательные явления, связанные с лечением, включают сухость во рту (до 16% случаев), запоры (до 4%), проблемы при мочеиспускании (до 2%), назофарингит (до 3%), головокружение (до 5%).

Увеличение ООМ у мужчин при отсутствии ИВО минимально и сопоставимо с показателями для плацебо. Однако при использовании фезотеродина в дозе 8 мг наблюдается более высокий ООМ (+20,2 мл), чем в группе плацебо (-0,6 мл) или фезотеродина в дозе 4 г (+9,6 мл) [191]. В исследованиях по толтеродину частота ОЗМ у мужчин при отсутствии ИВО сопоставима с таковой в группе плацебо (0–1,3 и 0–1,4%). У 5,3% пациентов, получавших фезотеродин в дозе 8 мг, появились симптомы ОЗМ, что превосходит показатели в группе плацебо или фезотеродина в дозе 4 мг (по 0,8%). Эти симптомы развиваются в течение первых двух недель лечения и преимущественно у мужчин в возрасте > 66 лет.

Теоретически антимускариновые препараты потенциально ослабляют силу сокращений детрузора, что может привести к увеличению ООМ или ОЗМ. По данным исследования длительностью 12 недель, которое включало мужчин со слабо выраженной или умеренной ИВО, толтеродин повышает ООМ (49 мл по сравнению с 16 мл), однако не увеличивает частоту ОЗМ (3% в обеих группах) [198]. Уродинамические эффекты толтеродина включают увеличение максимальной емкости мочевого пузыря до первого сокращения детрузора, повышение максимальной цистометрической емкости мочевого пузыря и снижение индекса сократимости мочевого пузыря, при этом Qмакс не изменяется. В этом исследовании показана безопасность непродолжительного приема антимускариновых препаратов у мужчин с ИВО [198].

Практические вопросы: не все холиноблокаторы оценивали в исследованиях у пожилых мужчин, и к настоящему времени не проводилось длительных исследований эффективности антагонистов мускариновых рецепторов у мужчин, страдающих СНМ. Кроме того, в опубликованные исследования входили только пациенты с низким исходным ООМ. По этой причине антагонисты мускариновых рецепторов следует назначать с осторожностью, и при этом рекомендуется регулярно оценивать показатель шкалы IPSS и ООМ. В случае ухудшения миктурических СНМ или струи мочи на фоне антимускариновых препаратов рекомендуется отменить их прием.

Резюме по данным литературы	**УД**
Холиноблокаторы уменьшают ургентность, ургентное недержание мочи и частоту мочеиспусканий в дневное время	2
Монотерапия холиноблокаторами сопровождается увеличением ООМ, но ОЗМ редко встречается при исходном ООМ < 150 мл	2

Рекомендации	**СР**
Антагонисты мускариновых рецепторов показаны мужчинам с СНМ умеренной или тяжелой степени, у которых преобладают накопительные симптомы	Сильная
При ООМ более 150 мл не рекомендуется использовать холиноблокаторы	Слабая

5.2.4. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа

Механизм действия: ингибиторы ФДЭ повышают концентрацию и пролонгируют активность внутриклеточного цГМФ, снижая таким образом тонус гладкой мускулатуры детрузора, ПЖ и уретры. NO и ингибиторы ФДЭ-5 также могут вносить вклад в мочеиспускание, подавляя рефлекторные проводящие пути спинного мозга и нейротрансмиссию в уретре, ПЖ, мочевом пузыре [199]. Кроме того, при длительном применении ингибиторы ФДЭ-5 увеличивают кровоснабжение и оксигенацию нижних мочевыводящих путей [200]. Наконец, они уменьшать выраженность воспаления в ПЖ и мочевом пузыре [201]. Точный механизм действия ингибиторов ФДЭ-5 остается неизученным.

Хотя в клинических исследованиях изучали применение нескольких селективных ингибиторов ФДЭ-5, только тадалафил (в дозе 5 мг 1 р/сут) зарегистрирован для лечения СНМ у мужчин.

Эффективность: в ряде РКИ показано, что ингибиторы ФДЭ-5 снижают показатель шкалы IPSS, выраженность накопительных и миктурических СНМ и повышают качество жизни. При этом в большинстве исследований Qмакс не отличалась от показателей в группе плацебо.

В Кокрейновском обзоре, включавшем 16 РКИ, сравнивали влияние ингибиторов ФДЭ-5, плацебо и других стандартных препаратов (α1-блокаторов и ингибиторов 5-АР) у мужчин с СНМ [202]. На фоне ингибиторов ФДЭ-5 наблюдается небольшое уменьшение выраженности показателя шкалы IPSS по сравнению с плацебо (среднее различие 1,89, 95% ДИ 2,27–1,50). При этом не выявлено различий в изменении показателя шкалы IPSS между ингибиторами ФДЭ-5 и α1-блокаторами. Ограничением большинства исследований было краткосрочное наблюдение (до 12 недель) и умеренное или низкое качество данных. В более раннем [203] и недавно проведенном [204] метаанализе показано, что ингибиторы ФДЭ-5 улучшают показатели шкалы IPSS и МИЭФ, но не оказывают влияния на $Q_{макс}$.

Тадалафил в дозе 5 мг статистически значимо снижает показатель IPSS на 22–37%, и улучшение наблюдается начиная с первой недели терапии [205]. У 60% пациентов, получавших тадалафил в течение недели, и 80%, получавших препарат в течение 4 недель, отмечалось уменьшение показателя шкалы IPSS на 3 балла и более [206]. Максимальная длительность исследований (открытая фаза) составила 52 недели [207]. В анализе подгрупп объединенных данных четырех РКИ показано уменьшение выраженности СНМ, вне зависимости от исходных показателей, возраста, предыдущего использования α-блокаторов или ингибиторов ФДЭ-5, общего уровня тестостерона или прогнозируемого объема ПЖ [208]. В дополнительном анализе объединенных данных четырех РКИ показано, что тадалафил эффективен у мужчин с сердечно-сосудистыми факторами риска/сопутствующими заболеваниями, кроме больных, которые получают более одного антигипертензивного препарата. Прием диуретиков связан с восприятием пациентами неэффективности тадалафила [209]. Среди сексуально активных мужчин в возрасте > 45 лет с сопутствующими СНМ/ДГПЖ и эректильной дисфункцией тадалафил положительно влиял на оба состояния [208].

При анализе интегрированных данных из 4 плацебоконтролируемых исследований обнаружено, что улучшение общего показателя шкалы IPSS больше связано с прямым (92,5%, $p < 0,001$), чем с непрямым (7,5%, $p = 0,32$) лечебным эффектом (через домен эректильной функции шкалы МИЭФ) [210]. В другом анализе показано небольшое, но статистически значимое повышение $Q_{макс}$ без изменения ООМ [211]. В интегрированном анализе РКИ показано, что тадалафил не превосходит плацебо по улучшению показателя шкалы IPSS через 12 недель у мужчин старше 75 лет (с различным размером эффекта в исследованиях), но эффективнее у пациентов в возрасте < 75 лет [212]. В уродинамическом исследовании с открытым приемом ($n = 71$) показано улучшение симптомов опорожнения и накопления, подтвержденное уменьшением индекса ИВО (с 61,3 до 47,1; $p < 0,001$) и отсутствием гиперактивности детрузора у 15 (38%) из 38 пациентов. Скорость мочеиспускания увеличилась с 7,1 до 9,1 мл/с ($p < 0,001$), а средний показатель шкалы IPSS – с 18,2 до 13,4 [213].

В ряде исследований оценивали комбинированное применение α-блокаторов и ингибиторов ФДЭ-5. В метаанализе 5 РКИ (два исследования по тадалафилу 20 мг, два – по силденафилу 25 мг и одно – по варденафилу 20 мг) показано, что комбинированная терапия статистически значимо улучшает показатель шкалы IPSS (-1,8), МИЭФ (+3,6) и $Q_{макс}$ (+1,5 мл/с) по сравнению с монотерапией α-блокаторами [203]. Аналогичные результаты получены в Кокрейновском обзоре [202]. В РКИ с плацебо-контролем с длительностью наблюдения 26 недель изучали эффективность комбинации тадалафила в дозе 5 мг и финастерида (5 мг). В группе комбинированного лечения отмечалось раннее улучшение мочеиспускания ($p \leq 0,022$ через 4, 12 и 26 недель), со статистически значимым уменьшением выраженности накопительных и миктурических симптомов и улучшением качества жизни. Комбинированная терапия хорошо переносилась и приводила к улучшению эректильной функции [214]. Тем не менее только тадалафил в дозе 5 мг зарегистрирован для лечения СНМ, и к настоящему времени только появляются данные по комбинации остальных ингибиторов ФДЭ-5 и других препаратов для лечения СНМ.

Переносимость и безопасность: описанные в РКИ нежелательные явления всех ингибиторов ФДЭ-5 включают приливы, гастроэзофагеальный рефлюкс, головную боль, диспепсию, боль в спине и заложенность носа [203]. Частота отказа от лечения из-за нежелательных явлений для тадалафила составляет 2,0% [215] и, по данным объединенного анализа, не зависит от возраста, выраженности СНМ, уровня тестостерона или объема ПЖ [208].

Ингибиторы ФДЭ-5 противопоказаны пациентам, получающим нитраты, активатор калиевых каналов никорандил или α1-блокаторы доксазозин или теразозин. Кроме того, они противопоказаны больным с нестабильной стенокардией, недавно перенесенным инфарктом миокарда (в течение последних 3 месяцев) или инсультом (за последние 6 месяцев), миокардиальной недостаточностью (классификация Нью-Йоркской ассоциации сердца > 2 баллов), артериальной гипотензией, плохо контролируемым артериальным давлением, серьезным нарушением функции печени или почек и уже имеющейся либо возникшей после предыдущего приема ингибиторов ФДЭ-5 передней ишемической оптической нейропатией с внезапной потерей зрения.

Практические вопросы: в настоящее время только тадалафил в дозе 5 мг зарегистрирован для лечения СНМ у мужчин с эректильной дисфункцией или без нее. Результаты регрессионного метаанализа свидетельствуют о более высокой эффективности препаратов у мужчин молодого возраста с низким индексом массы тела и более выраженными СНМ [203]. Длительный прием у мужчин с СНМ оценивали только в одном исследовании с длительностью наблюдения более года [207], поэтому нельзя сделать выводы о его эффективности или переносимости при более длительном применении. Также получены ограниченные данные об уменьшении объема ПЖ и отсутствует информация о замедлении прогрессирования заболевания.

Резюме по данным литературы	**УД**
Ингибиторы ФДЭ-5 улучшают показатели шкалы IPSS и МИЭФ, но не влияют на $Q_{макс}$	1a
У 59,8% пациентов, принимавших тадалафил в течение недели, и 79,3% больных, получавших тадалафил 4 недели, показатель шкалы IPSS снизился на ≥ 3 балла	1b

Рекомендации	**СР**
Ингибиторы ФДЭ-5 показаны пациентам с СНМ умеренной/тяжелой степени с эректильной дисфункцией и без нее	Сильная

5.2.5. Растительные препараты – фитотерапия

Механизм действия: лекарственные препараты на основе растений изготавливают из корней, семян, цветочной пыльцы, коры или ягод. Они могут включать экстракт одного растения (монопрепараты) или двух или более растений (комбинированные препараты) [216].

Самыми важными составляющими фитотерапии служат фитостеролы, β-ситостерол, жирные кислоты и лектины [216]. В исследованиях in vitro показано, что экстракты растений обладают противовоспалительным, антиандрогенным или эстрогенным свойством; уменьшают уровень глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ); подавляют ароматазу, липооксигеназу, фактор роста, стимулирующий пролиферацию клеток ПЖ, α-адренорецепторы, 5-АР, мускариновые холинорецепторы, рецепторы дигидропиридина или ваниллоидные рецепторы и нейтрализуют свободные радикалы [216–218]. Эти свойства не подтверждены в условиях in vivo, и точный механизм действия растительных экстрактов остается неясным.

Эффективность: экстракты одного и того же растения, произведенные разными компаниями, не всегда имеют одинаковую биологическую или клиническую эффективность, поэтому эффективность одного и того же препарата, изготовленного разными производителями, может быть различной [219]. Кроме того, даже две разные партии препарата, изготовленные одним производителем, могут содержать различные концентрации активных ингредиентов [220]. При анализе современных техник выделения веществ и их влияния на состав/биологическую активность препаратов на основе Serenoa repens показано, что результаты различных исследований можно сравнивать только при соответствии валидированных техник выделения и/или содержания активного вещества [221]. Таким образом, фармакокинетические свойства растительных экстрактов могут значительно отличаться.

Текущая ситуация с фитопрепаратами характеризуется различиями и ограниченными регуляторными правилами. Европейское агентство лекарственных препаратов (EMA) создало Комитет по лекарственным средствам из растительного сырья (HMPC). Монография Европейского союза по лекарственным травам содержит научный взгляд HMPC по безопасности и эффективности

лекарственных трав и препаратов, предназначенных для медицинского использования. HMPC оценивает всю доступную информацию, включая неклинические и клинические данные, также фиксирует длительное применение и опыт в Европейском союзе. Монография разделена на две части: a) твердо установившееся медицинское применение (торговая лицензия), когда активный ингредиент лекарственный травы используется в течение более 10 лет и его эффективность и безопасность хорошо описаны (включая обзор публикаций высокого качества); и b) традиционное применение (упрощенная процедура регистрации) для лекарственных трав, которые не соответствуют требованиям для получения торговой лицензии, но на основании длительного опыта применения получено достаточно данных по безопасности и эффективности. В таблице 1 представлены доступные монографии Европейского союза для лекарственных трав.

Интерпретация рабочей группы: только гексановый экстракт Serenoa repens получил статус HMPC «твердо установившееся медицинское применение». Рабочая группа планирует провести литературный поиск за период от публикации монографии Европейского союза до апреля 2020 г., результаты которого будут включены в обновление настоящих рекомендаций 2021 г. После этого будут подготовлены рекомендации по фитотерапии.

Таблица 1. Монографии Европейского союза по фитопрепаратам

Фитопрепарат	**Оценка HMPC**	**Терапевтические показания HMPC**	**Дата монографии**
Ягоды *Serenoa repens* (saw palmetto, плоды) Растворитель для экстракта: гексан [222]	Твердо установившееся медицинское применение	Симптоматическое лечение ДГПЖ	14.01.2016
Ягоды *Serenoa repens* (saw palmetto, плоды) Растворитель для экстракта: этанол [222]	Традиционное применение	СНМ, связанные с ДГПЖ*	14.01.2016
Семена *Cucurbita pepo L.* (тыквенные семечки) Форма дозирования, указанная в монографии [223]	Традиционное применение	СНМ, связанные с ДГПЖ или ГАМП*	25.03.2013
Кора *Prunus africana* (Hook f.) Kalkm. (кора африканской сливы) Форма дозирования, указанная в монографии [224]	Традиционное применение	СНМ, связанные с ДГПЖ*	01.09.2017
Гибриды или комбинации *Urtica dioica L.* и *Urtica urens L.*, а также корни Форма дозирования, указанная в монографии [225]	Традиционное применение	СНМ, связанные с ДГПЖ*	05.11.2012
Растение *Epilobium angustifolium L.* и/или *Epilobium parviflorum Schreb.* (растение Willow) Форма дозирования, указанная в монографии [226]	Традиционное применение	СНМ, связанные с ДГПЖ*	13.01.2016

5.2.6. Агонисты бета-3-адренорецепторов

Механизм действия: бета-3-адренорецепторы являются преобладающим типом бета-рецепторов, экспрессируемых в гладких мышечных клетках детрузора, и их стимуляция, как считается, вызывает расслабление детрузора. Механизм действия агонистов бета-3-адренорецепторов до конца не установлен [227].

Эффективность: мирабегрон в дозе 50 мг стал первым агонистом бета-3-адренорецепторов, доступным для клинической практики, который одобрен для лечения ГАМП у взрослых. Мирабегрон интенсивно изучали в РКИ, проведенных в Европе, Австралии, Северной Америке и Японии [228–232]. Результаты показали эффективность мирабегрона в отношении симптомов ГАМП, включая учащенное мочеиспускание, ургентное недержание мочи, ургентность и восприятие пациентом эффективности лечения. Эти исследования включали преимущественно женщин. В метаанализе 8 РКИ, включавшем 10 248 пациентов (27% мужчин), показано снижение частоты мочеиспускания,

ургентности и ургентного недержания мочи, а также увеличение объема мочеиспускания и статистически значимое уменьшение эпизодов ноктурии по сравнению с плацебо и монотерапией толтеродином [233].

Мирабегрон оценивали у мужчин с ГАМП в контексте СНМ, связанных или не связанных с ИВО, подтвержденной на КУДИ [234]. На фоне приема мирабегрона в дозе 25 мг/сут наблюдалось повышение удовлетворенности и улучшение качества жизни, но выраженность симптомов, оцениваемая по валидированным опросникам (IPSS и OAB-SS), снизилась только у пациентов без ИВО. Мирабегрон изучали в качестве дополнительной терапии у больных с ГАМП и сохранением недержания мочи на фоне приема антимускариновых препаратов [235], хотя исследование включало преимущественно женщин. В азиатском исследовании с более высокой пропорцией мужчин (примерно 1/3) описано превосходство мирабегрона перед плацебо в уменьшении частоты мочеиспускания, но авторы не представили отдельные результаты для мужчин [236].

В исследовании, включавшем более 1000 пациентов (около 30% мужчин), показано статистически значимое улучшение показателей и качества жизни, связанного со здоровьем, в группе комбинированной терапии мирабегроном 25/50 мг и солифенацином 5/10 мг по сравнению с комбинацией солифенацина 5 мг и плацебо. При этом авторы не проводили отдельного анализа у мужчин и женщин [237]. По данным другого исследования (28% мужчин), мирабегрон статистически значимо улучшает показатель восприятия пациентами своего состояния и качество жизни, вне зависимости от наличия недержания мочи [238]. В исследовании IV фазы, проведенном в Японии (с небольшой пропорцией мужчин), оценивали дополнительное назначение мирабегрона у пациентов с персистирующей ургентностью на фоне солифенацина [239].

По данным РКИ, в котором оценивали дополнительный прием мирабегрона по поводу симптомов ГАМП, сохраняющихся на фоне тамсулозина (0,2 мг/сут) у мужчин с ДГПЖ, комбинированная терапия превосходила монотерапию по улучшению показателя шкалы симптомов ГАМП, ургентности, учащенного мочеиспускания в дневное время, домена накопительных симптомов шкалы IPSS и индекса качества жизни [240]. В проспективном анализе 50 мужчин пожилого возраста показано, что дополнительный прием мирабегрона эффективен у пациентов с сохраняющимися СНМП и симптомами ГАМП на фоне монотерапии α1-блокаторами, без отрицательного влияния на параметры мочеиспускания [241].

В РКИ сравнивали эффективность мирабегрона 50 мг и фезотеродина 4 мг в качестве дополнительной терапии у пациентов с СНМ и сохранением симптомов ГАМП [242]. Через 3 месяца в группе фезотеродина наблюдалось более выраженное уменьшение общего показателя шкалы ГАМП по сравнению с мирабегроном (-2,8 и 1,5, p = 0,004), качества жизни по шкале IPSS (-1,5 и -1,1 балла, p = 0,04) и домена ургентности шкалы ГАМП (-1,5 и -0,9 балла, p = 0,008). Кроме того, фезотеродин был эффективнее в отношении гиперактивности детрузора (52,6 и 28,9%, p = 0,03).

Переносимость и безопасность: наиболее частые нежелательные явления, связанные с лечением, в группе мирабегрона включают артериальную гипертензию, ИМВП, головную боль и назофарингит [228–231]. Мирабегрон противопоказан пациентам с тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензией (систолическое артериальное давление > 180 мм рт. ст., или диастолическое > 110 мм рт. ст., или их сочетание). Перед началом терапии необходимо измерять артериальное давление и контролировать его с регулярными интервалами. При комбинированном анализе 13 исследований (n = 13 396), которые включали 25% мужчин, показано, что лечение ГАМП (антагонисты мускариновых рецепторов или мирабегрон) не связано с повышением риска развития артериальной гипертензии или сердечно-сосудистых явлений по сравнению с плацебо [243]. Пропорция пациентов с сухостью во рту и запорами в группе мирабегрона значительно ниже, чем показатели в РКИ по другим препаратам для лечения ГАМП или в группе активного контроля (толтеродин) [228]. На основании оценки уродинамических параметров у мужчин с сочетанием ИВО и ГАМП авторы пришли к выводу, что мирабегрон не оказывает неблагоприятного влияния на уродинамические параметры по сравнению с плацебо в отношении $Q_{макс}$, давления детрузора при $Q_{макс}$ и индекса сократимости мочевого пузыря [244]. На фоне приема мирабегрона изменение ООМ не выражено [244].

В небольшом проспективном исследовании (включавшем преимущественно мужчин) показана безопасность мирабегрона в дозе 25 мг у пациентов в возрасте 80 лет и старше с несколькими сопутствующими заболеваниями [245]. По данным объединенного анализа трех исследований длительностью 12 недель и одного исследования длительностью 1 год показано, что у пациентов старше 65 лет мирабегрон обладает более благоприятным профилем безопасности по сравнению с холиноблокаторами [246]. В 18-недельном исследовании (n = 3527, 23% мужчин) частота нежелательных явлений была выше в группе комбинированной терапии (солифенацин 5 мг и мирабегрон 25 мг)

(40%), чем в группе монотерапии мирабегроном (32%). Частота ОЗМ была низкой (< 1%), но ее показатели были выше в комбинированной группе, чем в группе монотерапии и плацебо. ООМ был несколько выше в группе комбинированной терапии по сравнению с группой солифенацина 5 мг, мирабегрона и плацебо. В группе солифенацина 5 мг + мирабегрон 25 мг и группе солифенацина 5 мг + мирабегрон 50 мг повышение эффективности лечения соответствовало аддитивному эффекту [247].

В ретроспективном анализе продолжительности терапии и приверженности к лечению, включавшем 21 996 пациентов (30% мужчин), медиана времени до прекращения приема была статистически значимо выше в группе мирабегрона (169 дней) по сравнению с толтеродином (56 дней) и другими холиноблокаторами (30–78 дней) ($p < 0,0001$). Авторы не выявили статистически значимых различий между мужчинами и женщинами [248]. В настоящее время ожидаются результаты исследования SYNERGY II по безопасности комбинированной терапии при длительности наблюдения 12 месяцев.

Практические вопросы: к настоящему времени недоступны отдаленные результаты исследований по эффективности и безопасности мирабегрона у мужчин любого возраста с СНМ. Кроме того, ожидаются исследования по комбинации мирабегрона с другими препаратами при СНМ у мужчин. Однако фармакокинетические взаимодействия при дополнительном приеме мирабегрона или тамсулозина к монотерапии этими препаратами не должны вызывать клинически значимых изменений в профиле безопасности [249]. В опубликованные исследования по комбинированной терапии мирабегроном и холиноблокаторами при ГАМП включали преимущественно женщин, но в настоящее время ожидаются результаты новых исследований.

Резюме по данным литературы	**УД**
Мирабегрон эффективен в уменьшении выраженности симптомов ГАМП, включая учащенное мочеиспускание, ургентное недержание мочи и ургентность	2
Пациенты дольше продолжают прием мирабегрона, чем антимускариновых препаратов	3

Рекомендации	**СР**
Бета-3-агонисты следует назначать мужчинам с СНМ умеренной и тяжелой степени, которых беспокоят преимущественно накопительные симптомы	Сильная

5.2.7. Комбинированная терапия

5.2.7.1. α-блокаторы и ингибиторы 5-АР

Механизм действия: при комбинированной терапии применяют α-блокатор (раздел 5.2.1) в сочетании с ингибитором 5-АР (см. раздел 5.2.2). α-блокаторы начинают оказывать клиническое действие в течение нескольких часов или дней, а ингибиторам 5-АР для полного наступления клинического эффекта требуется несколько месяцев. В клинических исследованиях оценивали финастерид в сочетании с алфузозином, доксазозином или теразозином и дутастерид в комбинации с тамсулозином.

Эффективность: в ряде исследований оценивали эффективность комбинированной терапии по сравнению с монотерапией α-блокаторами, ингибиторами 5-АР или плацебо. В первых исследованиях с наблюдением от 6 до 12 месяцев показана более высокая эффективность α1-блокаторов по сравнению с финастеридом в отношении симптомов, в то время как комбинированная терапия не превосходила по эффективности монотерапию α-блокаторами [158, 159, 250]. В исследованиях с группой плацебо α1-блокаторы всегда превосходили по эффективности плацебо в отличие от финастерида. Аналогичные результаты получены в исследовании MTOPS (1 год наблюдения) [62].

Согласно отдаленным результатам (длительность наблюдения 4 года) исследования MTOPS и исследования комбинированной терапии аводартом и тамсулозином CombAT (Combination of Avodart and Tamsulosin), комбинированная терапия эффективнее любого из вариантов монотерапии в уменьшении выраженности симптомов и улучшении $Q_{макс}$ и превосходит монотерапию α-блокаторами по снижению риска развития ОЗМ и необходимости хирургического лечения [62, 143, 144].

В исследовании CombAT показано, что комбинированная терапия эффективнее любого вида монотерапии в отношении улучшения симптомов и показателя $Q_{макс}$ начиная с 9-го месяца и более эффективна, чем терапия α-блокаторами, в отношении снижения риска развития ОЗМ и потребности в необходимости хирургического лечения после 8-го месяца [144]. Таким образом, различия в исследовании MTOPS могут быть связаны с разными критериями включения и исключения и исходными характеристиками пациентов.

В РКИ и многоцентровом исследовании с открытым приемом оценивали возможность прекращения приема α-блокаторов через 6–9 месяцев комбинированной терапии [251, 252]. В первом исследовании изучали эффективность комбинации тамсулозина с дутастеридом и последствия прекращения приема тамсулозина спустя 6 месяцев [251]. После отмены приема α-блокаторов почти 75% пациентов не отмечали ухудшения клинических симптомов. Однако у пациентов с симптомами тяжелой степени (исходный показатель IPSS > 20 баллов) эффективнее более длительная комбинированная терапия.

В более позднем исследовании оценивали выраженность симптомов на фоне монотерапии финастеридом на 3-м и 9-м месяцах после прекращения 9-месячной комбинированной терапии [252]. Улучшение СНМ после прекращения приема α-блокатора сохранялось в течение 3 (разница по шкале IPSS составила 1,24 балла) и 9 месяцев (-0,4 балла). Однако основным ограничением этих исследований была короткая длительность комбинированной терапии и наблюдения после прекращения приема α-блокатора.

В обоих исследованиях – MTOPS и CombAT установлено, что комбинированная терапия эффективнее монотерапии в предотвращении прогрессирования клинических симптомов, что определялось по увеличению IPSS по меньшей мере на 4 балла, ОЗМ, ИМВП, недержанию мочи или по повышению уровня креатинина в сыворотке более 50% по сравнению с исходным показателем. В исследовании MTOPS отдаленный риск прогрессирования заболевания (в основном по увеличению показателя IPSS) был ниже на 66% в группе комбинированной терапии (по сравнению с плацебо), что превышает показатели для монотерапии финастеридом или доксазозином (34 и 39% соответственно) [62]. Кроме того, финастерид в виде монотерапии или в комбинации с α-блокаторами, другими чем доксазозин, статистически значимо снижает риск развития ОЗМ и необходимости хирургического лечения ПЖ в течение 4 лет. В исследовании CombAT комбинированная терапия через 4 года позволила снизить относительный риск развития ОЗМ на 68%, необходимости хирургического лечения – на 71%, ухудшения симптомов – на 41% по сравнению с тамсулозином [253]. Для предотвращения одного случая ОЗМ и/или хирургического лечения в течение 4 лет 13 пациентам необходимо получать дутастерид и тамсулозин вместо монотерапии тамсулозином, поскольку абсолютное снижение риска (различие в риске) составило 7,7%.

В двухлетнем РКИ CONDUCT, включавшем 742 пациента, сравнивали эффективность и безопасность комбинации фиксированной дозы дутастерида и тамсулозина с ВТ с возможным началом приема тамсулозина (пошаговый подход). В обеих группах пациентам предоставляли подробные рекомендации по образу жизни. Комбинация с фиксированными дозами приводила к быстрому и стойкому улучшению СНМ умеренной степени у мужчин с риском прогрессирования. Различие в показателе шкалы IPSS через 24 месяца составило 1,8 балла (5,4 балла в изучаемой группе и 3,6 балла в группе плацебо) ($p < 0,001$) [254]. Кроме того, в группе комбинированной терапии относительный риск клинического прогрессирования был на 43,1% ниже (преимущественно характеризовался как ухудшение симптомов) по сравнению с ВТ, с абсолютным снижением риска на 11,3% (число пациентов, которых необходимо пролечить, – 9).

Влияние исходных характеристик на изменение показателя шкалы IPSS на фоне комбинированной терапии дутастеридом и тамсулозином по сравнению с монотерапией изучалось в четырехлетнем исследовании CombAT. Через 48 месяцев комбинированная терапия обеспечивала превосходство в улучшении СНМ над тамсулозином для всех исходных проанализированных показателей [255].

Совсем недавно в крупном РКИ сравнивали комбинацию ингибитора 5-АР, финастерида и тадалафила с монотерапией финастеридом. Результаты поддерживают концепцию новой комбинированной терапии (подробнее описаны в разделе по ингибиторам ФДЭ-5) [214].

Переносимость и безопасность: при комбинированной терапии встречаются нежелательные явления, характерные для обоих классов препаратов [62, 143, 144]. Нежелательные явления, развивающиеся на фоне комбинированной терапии, типичны для α-блокаторов и ингибиторов 5-АР. При комбинированной терапии статистически значимо выше частота развития нежелательных явлений. В исследовании MTOPS показано, что частота нежелательных явлений, связанных с лечением, выше в течение первого года комбинированной терапии доксазозином и финастеридом [256]. По данным метаанализа, в котором оценивали влияние медикаментозной терапии при СНМП/ДГПЖ на эякуляторную функцию, комбинированная терапия α1-блокаторами и ингибиторами 5-АР в 3 раза повышает риск эякуляторной дисфункции по сравнению с монотерапией каждым из препаратов [153].

Практические вопросы: по сравнению с монотерапией α-блокаторами или ингибиторами 5-АР комбинированная терапия более эффективно улучшает СНМ, повышает показатель $Q_{макс}$

и предупреждает прогрессирование заболевания. Однако комбинированная терапия сопровождается и большим числом побочных эффектов. Поэтому ее следует прежде всего назначать мужчинам с СНМ умеренной или тяжелой степени и риском прогрессирования заболевания (более высокий объем ПЖ, повышенный уровень ПСА, пожилой возраст, высокий ООМ, низкая $Q_{макс}$ и др.). Комбинированную терапию следует применять только при длительном лечении (> 12 месяцев). Данный факт необходимо обсудить с пациентом до начала лечения. Мужчинам с СНМ умеренной степени можно предложить отменить прием α-блокаторов спустя 6 месяцев.

Резюме по данным литературы	**УД**
Отдаленные результаты (4 года) исследований MTOPS и CombAT свидетельствуют о превосходстве комбинированной терапии над монотерапией каждым из препаратов в улучшении симптомов и $Q_{макс}$ и над монотерапией α-блокаторами в снижении риска ОЗМ и проведения операции	1b
В исследовании MTOPS показано, что комбинированная терапия снижает риск клинического прогрессирования (в основном за счет повышения показателя шкалы IPSS) на 66% по сравнению с плацебо, и она эффективнее, чем монотерапия финастеридом или доксазозином	1b
В исследовании CombAT показано, что после 4 лет наблюдения комбинированная терапия снижает относительный риск ОЗМ на 68%, операции – на 71%, ухудшения симптоматики – на 41% по сравнению с тамсулозином	1b
Комбинированная терапия вызывает нежелательные явления, характерные для обоих классов препаратов (α1-блокаторы и ингибиторы 5-АР)	1b

Рекомендации	**СР**
Комбинированное лечение α-блокаторами в сочетании с ингибиторами 5-АР показано мужчинам с СНМ умеренной и тяжелой степени и повышенным риском прогрессирования заболевания (объем ПЖ > 40 см^3)	Сильная

5.2.7.2. α-блокаторы + антагонисты мускариновых рецепторов

Механизм действия: комбинированная терапия α-блокатором в сочетании с антагонистом мускариновых рецепторов направлена на блокирование α-адренорецепторов и мускариновых холинорецепторов. К настоящему времени в клинических исследованиях не изучались возможные комбинации препаратов.

Эффективность: в ряде РКИ и проспективных исследований с длительностью наблюдения 4–12 недель оценивали эффективность комбинации α-блокаторов и антагонистов мускариновых рецепторов как для стартовой терапии у мужчин с ГАМП и предполагаемой ИВО, так и для последовательной терапии у мужчин с сохранением накопительных симптомов, несмотря на терапию α-блокаторами [193, 253, 257–263]. В одном исследовании использовали α-блокатор нафтопидил (не зарегистрированный в большинстве стран Европы) в комбинации с холиноблокаторами и в виде монотерапии [264]. Большой пропорции мужчин с миктурическими и накопительными СНМ необходимо добавить антимускариновые препараты к монотерапии α1-блокаторами, в частности, больным с более длительной симптоматикой и пациентам с накопительными симптомами и небольшим объемом ПЖ [265].

Комбинированная терапия более эффективна в отношении уменьшения выраженности ургентности, частоты мочеиспускания, ноктурии, показателя IPSS и качества жизни по сравнению с монотерапией α-блокаторами или плацебо [193, 266]. На фоне комбинированной терапии улучшение симптомов не зависит от уровня ПСА, тогда как при монотерапии толтеродином положительная динамика наблюдается в основном у мужчин с уровнем ПСА < 1,3 нг/мл [196].

Выраженность СНМ при их сохранении на фоне приема α-блокаторов можно уменьшить путем добавления антагонистов мускариновых рецепторов [253, 257, 263, 267, 268]. Результаты двух систематических обзоров эффективности и безопасности холиноблокаторов свидетельствуют об эффективности комбинированной терапии [269, 270]. В метаанализе 16 исследований (n = 3548) с ДГПЖ/ГАМП показано, что первичная комбинированная терапия α1-блокаторами и холиноблокаторами превосходит по эффективности монотерапию α1-блокаторами в отношении накопительных симптомов и качества жизни и не вызывает нарушения функции мочеиспускания [271]. При этом между группами не было различий по общему показателю шкалы IPSS и $Q_{макс}$.

Эффективность терапии прежде всего проявляется у мужчин с накопительными СНМ умеренной/тяжелой степени [272]. Описано длительное, до года, использование комбинированной терапии с сохранением симптоматического ответа и низкой частотой ОЗМ [273]. У мужчин с нако-

пительными симптомами умеренной/тяжелой степени и ООМ < 150 мл уменьшение выраженности симптомов на фоне комбинированной терапии связано с улучшением качества жизни, связанного со здоровьем, по сравнению с плацебо и монотерапией α1-блокаторами [274].

Переносимость и безопасность: при комбинированной терапии α-блокаторами и антагонистами мускариновых рецепторов возникают нежелательные явления, вызванные и тем, и другим классом препаратов. Наиболее частым побочным эффектом оказалась ксеростомия. Частота развития некоторых побочных эффектов (например, ксеростомии, нарушения эякуляции) возрастает, и ее нельзя объяснить простым сложением показателей для обоих препаратов. В исследованиях показано увеличение ООМ (клинически незначимое) и низкий риск развития ОЗМ после года терапии [269, 275]. Холиноблокаторы не вызывают уменьшения $Q_{макс}$ при комбинированном применении с α1-блокаторами у мужчин с симптомами ГАМП [266, 276].

В РКИ оценивали безопасность комбинированной терапии солифенацином (6 и 9 мг) и тамсулозином в отношении максимального давления детрузора и Qмакс у мужчин с СНМ и доброкачественным увеличением ПЖ по сравнению с плацебо [277]. Комбинированная терапия не уступала плацебо по основным уродинамическим показателям; Qмакс была выше по сравнению с группой плацебо [277].

Практические вопросы: сочетание препаратов, по-видимому, обусловливает увеличенную эффективность и качество жизни пациентов, получающих α-блокаторы и антагонисты мускариновых рецепторов. В исследованиях с короткой длительностью наблюдения оценивали преимущественно изменение накопительных симптомов и включали только мужчин с низким исходным ООМ. По этой причине на фоне комбинированного лечения рекомендуется измерять ООМ.

Резюме по данным литературы	**УД**
Комбинированная терапия α1-блокаторами и холиноблокаторами превосходит по эффективности монотерапию α1-блокаторами и плацебо в уменьшении ургентности, ургентного недержания мочи, частоты мочеиспусканий, ноктурии или показателя шкалы IPSS	2
Комбинированная терапия α1-блокаторами и холиноблокаторами эффективна в улучшении качества жизни, связанного с СНМ	2
Комбинированная терапия вызывает нежелательные явления, характерные для обоих классов препаратов (α1-блокаторы и холиноблокаторы)	1
При ООМ < 150 мл комбинированная терапия α1-блокаторами и холиноблокаторами сопровождается низким риском развития ОЗМ	2

Рекомендации	**СР**
Комбинированное лечение α-блокаторами и антагонистами мускариновых рецепторов показано пациентам с беспокоящими СНМ умеренной и тяжелой степени при недостаточном улучшении накопительных симптомов на фоне монотерапии данными препаратами.	Сильная
Пациентам с ООМ > 150 мл не рекомендуется назначать комбинированную терапию.	Слабая

Примечание: необходимо информировать всех пациентов о нежелательных явлениях препаратов, чтобы в каждом случае выбрать наиболее приемлемый вариант.

5.3. Хирургическое лечение

Несмотря на развитие новых технологий, монополярная ТУР ПЖ в течение более 90 лет остается краеугольным камнем хирургического лечения СНМ/ДГПЖ. Многочисленные исследования более эффективных и преимущественно более безопасных методов зачастую имеют методологические ограничения, включая небольшую длительность наблюдения. На основании консенсуса рабочей группы наблюдение после хирургического лечения в течение 12, 36 и более 36 месяцев определяется как кратко-, средне- и долгосрочное соответственно. Врачам необходимо информировать пациентов об отсутствии РКИ с долгосрочным наблюдением.

5.3.1. Трансуретральная резекция и трансуретральная инцизия предстательной железы

Механизм действия: при ТУР ПЖ удаляется ткань переходной зоны ПЖ. ТУИП заключается в рассечении тканей в области внутреннего отверстия мочеиспускательного канала и не сопровождается удалением ткани. В отдельных случаях ее можно использовать вместо ТУР ПЖ, особенно при объеме ПЖ < 30 см^3 и отсутствии средней доли ПЖ.

Эффективность: по данным анализа 20 современных РКИ с максимальной длительностью наблюдения 5 лет, ТУР ПЖ значительно улучшает среднюю Qмакс (+162%) и снижает средний показатель IPSS (-70%), средний показатель домена качества жизни (-69%) и средний ООМ (-77%) [278].

ТУР ПЖ дает длительный эффект, согласно результатам исследований с длительностью наблюдения 8–22 года. Аналогичные данные, касающиеся длительности эффекта других методов лечения ИВО, отсутствуют [279]. В одном из исследований со средним периодом наблюдения 13 лет у пациентов после ТУР ПЖ отмечались статистически значимое и долгосрочное уменьшение выраженности большинства симптомов и улучшение уродинамических показателей. Неэффективность лечения в большей степени была следствием гипоактивности детрузора, чем повторным развитием ИВО [98]. По данным австрийского исследования двух когорт (n = 41 059), частота повторного хирургического лечения (в том числе ТУР ПЖ, уретротомии и ТУР-коррекции шейки мочевого пузыря) в течение последних десяти лет остается на одном уровне (0,9, 3,7 и 12,7% через 3 месяца, 1, 5 и 8 лет соответственно), а частота выполнения повторной ТУР ПЖ за те же периоды составила 0,8, 2,4, 6,1 и 8,3% соответственно [280, 281].

В метаанализе ближайших и отдаленных данных 10 РКИ показано сопоставимое улучшение СНМ и более низкое, но статистически незначимое улучшение $Q_{макс}$ в группе ТУИП [282]. В этом метаанализе верхняя граница объема ПЖ в качестве критерия включения в 8 исследованиях составила < 30 см^3, а в трех – < 60 см^3.

Частота выполнения повторных операций на ПЖ (обычно ТУР ПЖ) обычно постоянна и составляет в среднем 1–2% в год. В обзоре 29 РКИ установлено, что в течение 16 месяцев после выполнения операции повторное лечение проводится в 2,6% случаев [283]. По данным метаанализа 6 РКИ, повторное лечение чаще выполняется после ТУИП (18,4%), чем после ТУР ПЖ (7,2%) [282].

Переносимость и безопасность: хотя за последнее время частота осложнений и летальность после ТУР существенно снизились, они остаются значительными (11,1 и 0,1% соответственно) [284]. По данным австрийского исследования двух когорт (n = 41 059), смертность после монополярной ТУР ПЖ снизилась на 20%: до 0,1% в течение 30 дней и 0,5% в течение 90 дней [280, 281].

Риск развития ТУР-синдрома снизился до < 1,1% [283, 285]. Случаев развития ТУР-синдрома после ТУИП не описано. По результатам выполнения ТУР ПЖ 10 564 пациентам, кровотечение, требующее переливания крови, развивается в 2,9% случаев [284]. Риск развития кровотечения при ТУИП незначителен. При анализе современных РКИ, в которых использовали ТУР ПЖ в качестве метода сравнения, получены сопоставимые показатели осложнений после ТУР ПЖ: частота кровотечения, требующего переливания крови, составила 2% (диапазон 0–9%), ТУР-синдрома – 0,8% (0–5%), ОЗМ – 4,5% (0–13,3%), гемотампонады – 4,9% (0–39%), ИМВП – 4,1% (0–22%) [278]. Отдаленные осложнения включают недержание мочи, ОЗМ и ИМВП, склероз шейки мочевого пузыря, стриктуры уретры, ретроградную эякуляцию и эректильную дисфункцию [283].

Практические вопросы: ТУР ПЖ и ТУИП эффективны в лечении СНМ умеренной/тяжелой степени, вызванных увеличением ПЖ. Выбор метода лечения (ТУР ПЖ или ТУИП) в первую очередь связан с объемом ПЖ (при < 30 см^3 и 30–80 см^3 предпочтительна ТУИП и ТУР ПЖ соответственно). К настоящему времени не проводилось исследований по оптимальному порогу размера, но частота осложнений растет с увеличением размера ПЖ [284]. Верхний порог объема ПЖ, как правило, составляет 80 см^3 (на основании мнения рабочей группы, с признанием того, что он зависит от опыта хирурга, скорости резекции и выбора размера резектоскопа). С увеличением длительности операции наблюдается повышение риска осложнений, но ТУР ПЖ остается безопасной при длительности < 90 минут [286].

5.3.1.1. Модификации трансуретральной резекции – биполярная резекция предстательной железы

Механизм действия: биполярная ТУР ПЖ позволяет преодолеть основной недостаток монополярной ТУР ПЖ, давая возможность работать в физиологическом растворе (NaCl 0,9%). В отличие от монополярной системы в биполярной ТУР ПЖ ток не проходит через тело пациента в накожный электрод. Биполярная схема замыкается в месте резекции между активным и возвратным полюсом, закрепленными в единый блок на резектоскопе (истинная биполярная система) или тубусе (псевдобиполярная система). Методика удаления тканей ПЖ при биполярной ТУР ПЖ идентична таковой при монополярной ТУР ПЖ. Различные биполярные системы отличаются способом распространения биполярных токов [287, 288].

Эффективность: биполярная ТУР ПЖ наиболее широко и тщательно изучалась в качестве альтернативы монополярной ТУР ПЖ. В литературе представлены результаты > 56 РКИ [289], из которых около половины объединены в метаанализ [278, 290–294]. Ранние объединенные результаты свидетельствуют об отсутствии клинически значимых различий по ближайшей эффективности (показатель шкалы IPSS, качества жизни и $Q_{макс}$) [291]. В последующих метаанализах подтверждены эти результаты [278, 290, 292–294], несмотря на относительно низкое качество исследований. В РКИ со средне- и долгосрочным периодом наблюдения (до 60 месяцев) не выявлено различий между монополярной и биполярной ТУР ПЖ в показателях эффективности [295–303].

Опубликованы результаты метаанализа, посвященного сравнительной оценке псевдобиполярной трансуретральной резекции ПЖ в физиологическом растворе (TURis, Olympus Medical) и монополярной ТУР ПЖ. В метаанализ включено 10 РКИ (1870 пациентов). Авторы пришли к выводу об эквивалентной эффективности TURis и монополярной ТУР ПЖ [304].

Переносимость и безопасность: ранние объединенные результаты свидетельствуют об отсутствии различий в ближайших (до 12 месяцев) показателях стриктур уретры и склероза шейки мочевого пузыря, но биполярная ТУР ПЖ выглядит предпочтительнее в связи с более благоприятным профилем осложнений, включая отсутствие ТУР-синдрома, низкий объем кровопотери и более низкую частоту гемотампонады и гемотрансфузий, меньшее время работы промывной системы, длительность катетеризации и, возможно, госпитализации [291]. Эти результаты подтверждены в последующих метаанализах [278, 290, 292–294]. При этом исследования имели достаточно низкое качество и ограниченную длительность наблюдения, что могло привести к недооценке осложнений, включая стриктуры уретры/склероз шейки мочевого пузыря [291]. В метаанализе РКИ показано, что TURis снижает риск развития ТУР-синдрома и необходимость переливания крови по сравнению с монополярной ТУР ПЖ [294]. Авторы пришли к выводу, что TURis вызывает меньше периоперационных осложнений и снижает риск ТУР-синдрома (отношение риска (ОР) 0,18; 95% ДИ 0,05–0,61; p = 0,006), переливания крови/тампонады мочевого пузыря (ОР 0,34; 95% ДИ 0,18–0,61; p = 0,0003 и ОР 0,43; 95% ДИ 0,22–0,86; p = 0,0161 соответственно) и длительности пребывания в стационаре (медиана различия 0,56 дня; 95% ДИ 0,77–0,35; p < 0,0001). Частота развития стриктур уретры статистически значимо не отличалась.

Данные отдельных РКИ со средне- и долгосрочным периодом наблюдения (до 60 месяцев) свидетельствуют об отсутствии различий в частоте стриктур уретры/склероза шейки мочевого пузыря [295–303], что соответствует результатам опубликованных метаанализов. Однако в двух РКИ получены противоположные результаты [302, 305]. У пациентов с объемом ПЖ > 70 см3 при длительности наблюдения 36 месяцев частота стриктур (уретры и склероза шейки мочевого пузыря) была статистически значимо выше в группе псевдобиполярной системы (TURis, Olympus Medical) (9/23 [39,1%] и 1/22 [4,6%]; p = 0,01) [302]. Кроме того, по данным другого исследования (n = 137), частота склероза шейки мочевого пузыря (но не стриктур уретры) была выше в группе «истинной» биполярной системы (Gyrus PK SuperPulse, Olympus Medical) по сравнению с монополярной ТУР при длительности наблюдения 12 месяцев (0,0 и 8,5%; p = 0,02) [305].

В РКИ, в которых использовали домен эректильной функции МИЭФ и домен эякуляторной функции опросника мужского сексуального здоровья (Ej-MSHQ), показаны сопоставимые изменения эректильной и эякуляторной функции после моно- и биполярной ТУР ПЖ [306, 307]. При сравнительной оценке влияния на общую половую функцию по данным опросника МИЭФ-15 не выявлено различий между моно- и биполярной ТУР ПЖ через 12 месяцев наблюдения по какому-либо из показателей (эректильная функция, оргазмическая функция, сексуальное влечение, удовлетворение половым актом и общая удовлетворенность) [307, 308].

Практические вопросы: у пациентов с СНМ умеренной и тяжелой степени, вторичными к увеличению ПЖ, биполярная ТУР ПЖ обладает сопоставимой эффективностью с монополярной ТУР ПЖ, но имеет более низкий риск осложнений. В различных РКИ по биполярной ТУР ПЖ с наблюдением > 12 месяцев показано стойкое улучшение СНМ. Долгосрочные результаты (до 5 лет) биполярной ТУР ПЖ по безопасности и эффективности сравнимы с показателями для монополярной ТУР ПЖ. При выборе биполярной ТУР ПЖ следует учитывать такие факторы, как наличие соответствующего оборудования, опыт хирурга и предпочтения пациента.

5.3.1.1.1. Модификации биполярной ТУР ПЖ: биполярная вапоризация предстательной железы

Механизм действия: биполярная трансуретральная вапоризация ПЖ описана в конце 1990 г. (плазмакинетическая биполярная вапоризация). Техника произошла от плазмакинетической ТУР ПЖ и заключается в использовании биполярного электрода и высокочастотного генератора для создания эффекта плазмы с целью вапоризации ткани [309]. При минимальном контакте с тканью (контакт в «ближнем поле»; техника парения) и выработке тепловой энергии после генерации электрического импульса вокруг биполярного электрода создается постоянное поле плазмы (тонкий слой высокоионизированных частиц, плазматическая корона), позволяя скользить над тканью и вапоризировать ограниченный слой клеток ПЖ без повреждения подлежащих тканей, при этом обеспечивая гемостаз. В конце операции формируется такая же полость, как при ТУР ПЖ [310]. Основное различие между биполярной вапоризацией и ранее применявшимся методом, монополярной вапоризацией, заключается в более тонкой зоне коагуляции (< 2 мм) [311] по сравнению с диспропорциональной зоной, создаваемой монополярным электродом (до 10 мм) [312], которая может вызывать ирритативную симптоматику и стрессовое недержание мочи [311, 313, 314].

Эффективность: к настоящему времени биполярную вапоризацию ПЖ изучали в качестве альтернативы ТУР ПЖ у пациентов с СНМ умеренной и тяжелой степени в 13 РКИ (n = 1244) с размером ПЖ < 80 см3 [298, 315–326]. В первых РКИ оценивали плазмакинетическую систему [315–319], но в последние 10 лет изучается только плазменная система с электродом типа mushroom или button (Olympus, Medical) [298, 327, 328]. Результаты трех РКИ объединены в метаанализ [278, 327, 328]; кроме того, проведено два систематических обзора с описательным синтезом [278, 329]. В большинстве РКИ длительность наблюдения составила 12 месяцев [315–318, 320–322, 324, 326]. Самый длительный период наблюдения (36 месяцев) был в небольшом РКИ (n = 40), а в следующем РКИ он составил 18 месяцев (n = 340); в них оценивали плазмакинетическую [319] и плазменную биполярную вапоризацию ПЖ [298] соответственно.

Ранние объединенные результаты свидетельствуют об отсутствии различий в краткосрочной эффективности (до 12 месяцев, показатель шкалы IPSS, качества жизни, Qмакс и ООМ) плазмакинетической вапоризации и ТУР ПЖ [278]. Несмотря на многообещающий профиль эффективности в ближайшие сроки, при среднесрочном наблюдении результаты уступают ТУР ПЖ (показатель шкалы IPSS, Qмакс и частота повторного вмешательства). Кроме того, необходимо провести более крупные РКИ с длительным периодом наблюдения, чтобы сделать окончательные выводы [278, 319]. В систематическом обзоре 7 РКИ [329], в которых сравнивали плазмакинетическую [315, 317, 318] и плазменную вапоризацию ПЖ [298, 320–322] с ТУР ПЖ, авторы пришли к выводу о сопоставимости функциональных результатов. Они подчеркивают низкое качество РКИ и тот факт, что большинство данных получено из одной клиники [329]. Авторы аналогичного систематического обзора 8 РКИ [278], в которых сравнивали обе техники биполярной вапоризации и ТУР ПЖ [298, 315, 316, 318–322], пришли к выводу о недостаточном количестве данных для проведения метаанализа, поскольку по основным функциональным результатам получены противоречивые данные. Различия в РКИ, нестандартизированная техника и методологические неточности не позволяют сделать окончательные выводы. Недавно опубликован дополнительный метаанализ [328] шести РКИ [298, 320–322, 324, 325], в которых оценивали плазменную биполярную вапоризацию и ТУР ПЖ. Авторы пришли к выводу о сопоставимом улучшении симптомов.

Переносимость и безопасность: ранние объединенные результаты свидетельствуют об отсутствии различий по интра- и ранним (до 12 месяцев) послеоперационным осложнениям между плазмакинетической биполярной вапоризацией и ТУР ПЖ, но первый метод вызывает меньше периоперационных осложнений [278]. В метаанализе не приводятся результаты статистического анализа, в котором сравнивали объединенные показатели осложнений [278]. Среднесрочные показатели безопасности (стриктуры уретры, эректильная дисфункция и ретроградная эякуляция) также сопоставимы [319], однако необходимо провести более крупные РКИ с длительным периодом наблюдения [278, 319]. Авторы систематического обзора, включавшего 7 РКИ [329], в которых сравнивали плазмакинетическую [315, 317, 318] и плазменную биполярную вапоризацию ПЖ [298, 320–322] с ТУР ПЖ, пришли к выводу, что, согласно большинству публикаций, биполярная вапоризация обеспечивает более эффективный гемостаз, что сопровождается меньшим временем катетеризации (42,5 и 77,5 часа) и госпитализации (3,1 и 4,4 дня), однако РКИ имеют низкое качество, а большинство данных получено из одной клиники. В аналогичном систематическом обзоре 8 РКИ [278], в которых сравнивали обе методики биполярной вапоризации с ТУР ПЖ [298, 315, 316, 318–322], авторы пришли к выводу о недостаточном количестве данных для проведения метаанализа; неоднородность РКИ, нестандартизированная техника и методологические неточности не позволяют сделать окончательные выводы. Недавно опубликован дополнительный метаанализ [328] 6 РКИ [298, 320–322, 324, 325], в которых оценивали плазменную биполярную вапоризацию и ТУР ПЖ. В нем не выявлено статистически значимых различий в общей частоте осложнений и переливания крови, однако после плазменной биполярной вапоризации реже развиваются серьезные осложнения (3–4-й степени по Clavien, включая стриктуры уретры, тяжелое кровотечение, требующее повторной операции, и недержание мочи) и длительность катетеризации.

Практические вопросы: биполярная вапоризация и ТУР ПЖ имеют сопоставимую эффективность при краткосрочном наблюдении. Плазмакинетическая биполярная вапоризация ПЖ обладает более благоприятным профилем осложнений, сопоставимым профилем безопасности, но уступает по эффективности ТУР ПЖ при среднесрочном наблюдении. Плазмакинетическая биполярная вапоризация ПЖ имеет более низкую травматичность, чем ТУР ПЖ. Необходимо провести многоцентровые РКИ высокого качества с долгосрочным наблюдением для сравнения биполярной вапоризации и ТУР ПЖ.

Резюме по данным литературы	УД
ТУР ПЖ в настоящее время является стандартным методом лечения при объеме ПЖ 30–80 см^3 и СНМ умеренной и тяжелой степени, вторичных к увеличению ПЖ	1
ТУИП сопоставима с ТУР ПЖ по эффективности и безопасности при объеме ПЖ < 30 см^3 и СНМ умеренной и тяжелой степени, вторичных к увеличению ПЖ	1
После ТУИП не описано развития ТУР-синдрома, риск кровотечения с необходимостью переливания крови практически отсутствует, частота ретроградной эякуляции ниже, но частота повторных вмешательств выше, чем после ТУР ПЖ	1
Биполярная ТУР ПЖ обеспечивает сопоставимые с монополярной ТУР результаты при кратко-, средне- и долгосрочном наблюдении, но имеет более благоприятный профиль безопасности	1
Биполярная вапоризация ПЖ и ТУР ПЖ имеют сопоставимую эффективность при краткосрочном наблюдении	1
Плазмакинетическая биполярная вапоризация ПЖ обладает более благоприятным профилем осложнений, сопоставимым профилем безопасности, но уступает по эффективности ТУР ПЖ при среднесрочном наблюдении	1
Плазмакинетическая биполярная вапоризация ПЖ имеет более низкую частоту серьезных осложнений, чем ТУР ПЖ	1
Выбор между ТУИП и ТУР преимущественно зависит от объема ПЖ (< 30 см^3 и 30–80 см^3 для ТУИП и ТУР ПЖ соответственно).	4

Рекомендации	СР
ТУИП показана для хирургического лечения пациентов с СНМ умеренной/тяжелой степени, объемом ПЖ < 30 см^3 и отсутствием средней доли	Сильная
Моно- и биполярная ТУР ПЖ показаны для хирургического лечения пациентов с размером ПЖ 30–80 см^3 и СНМ умеренной и тяжелой степени	Сильная
Плазменная биполярная вапоризация ПЖ является альтернативой ТУР ПЖ у пациентов с размером ПЖ 30–80 см^3 и СНМ умеренной и тяжелой степени	Сильная

5.3.2. Открытая аденомэктомия

Механизм действия: открытая аденомэктомия является самым старым методом хирургического лечения СНМ умеренной/тяжелой степени, вызванных увеличением ПЖ. Энуклеацию аденомы ПЖ, вызывающей обструкцию уретры, проводят при помощи указательного пальца через мочевой пузырь (операция Фрейера) или со стороны передних отделов капсулы ПЖ (операция Миллина). Операция показана при лечении пациентов с выраженным увеличением ПЖ (> 80–100 см^3).

Эффективность: открытая аденомэктомия приводит к снижению выраженности СНМ на 63–86% (12,5–23,3 балла по шкале IPSS) и улучшению качества жизни на 60–87%, увеличению Qмакс в среднем на 375% (+16,5–20,2 мл/с) и уменьшению ООМ на 86–98% [325–327, 333, 334]. Эффективность операции сохраняется при длительности наблюдения до 6 лет [335].

В метаанализе двух РКИ оценивали общую эффективность эндоскопической энуклеации ПЖ и открытой аденомэктомии в лечении пациентов с ПЖ большого размера [336, 337]. Более крупное исследование включало РКИ, в которые вошло 758 пациентов [337]. В 5 РКИ сравнивали открытую аденомэктомию и HoLEP [330, 331, 338], а в 4 РКИ – открытую аденомэктомию и эндоскопическую биполярную энуклеацию [335, 339–341]. Во всех РКИ открытую аденомэктомию выполняли чреспузырным доступом. Через 3, 6, 12 и 24 месяца наблюдения между двумя группами отсутствовали различия в $Q_{макс}$. Кроме того, через 1, 3, 6 и 12 месяцев не отмечалось различий в ООМ, уровне ПСА, показателе шкалы IPSS и показателе качества жизни. Показатели шкалы МИЭФ через 3, 6 и 12 месяцев наблюдения были сопоставимы. Авторы пришли к выводу, что эндоскопическая энуклеация ПЖ является малоинвазивным методом лечения пациентов с ПЖ большого размера.

Переносимость и безопасность: за последние 20 лет летальность после открытой аденомэктомии существенно снизилась и на данный момент составляет < 0,25% [312]. По данным австрийского исследованиях двух когорт, включавших 1286 пациентов, направленных на открытую аденомэктомию, показатели смертности через 30 и 90 дней составили 0,2 и 0,4%. При длительности наблюдения 3 месяца, 1, 5 и 8 лет эндоскопическое лечение после открытой аденомэктомии требуется в 0,9, 3,0, 6,0 и 8,8% случаев, а повторная операция после ТУР ПЖ – в 0,5, 1,8, 3,7 и 4,3% случаев соответственно [281]. В 7–14% случаев проводилось переливание крови [330, 333, 334, 336]. К отдаленным осложнениям относятся транзиторное недержание мочи (до 10%), склероз шейки мочевого пузыря и стриктуры уретры (около 6%) [330–332, 336, 342].

В двух метаанализах на основе РКИ оценивали общую безопасность эндоскопической энуклеации ПЖ и открытой аденомэктомии в лечении пациентов с ПЖ большого размера [336, 337]. Время операции было больше в группе эндоскопической энуклеации вследствие статистически значимо большего времени в группе HoLEP (между открытой аденомэктомией и биполярной энуклеацией ПЖ различия отсутствовали). Время катетеризации и госпитализации было статически значимо меньше после эндоскопической энуклеации. Показатель шкалы МИЭФ-5 через 12 месяцев не отличался между группами. В группе эндоскопической энуклеации ниже частота переливания крови, хотя показатели других осложнений были сопоставимы. Авторы пришли к выводу, что эндоскопическая энуклеация ПЖ является малоинвазивным методом лечения пациентов с ПЖ большого размера.

Практические вопросы: открытая аденомэктомия считается наиболее инвазивным, но эффективным методом лечения СНМ/ДПО, с длительным сохранением эффекта. При отсутствии эндоурологического оборудования, включая гольмиевый лазер или биполярную систему, открытая аденомэктомия остается методом выбора при лечении пациентов с объемом ПЖ > 80 см^3.

Резюме по данным литературы	**УД**
Открытая аденомэктомия является эффективным методом лечения СНМ/ИВО с длительным сохранением эффекта, но она представляет собой наиболее инвазивный метод	1b
Эндоскопическая энуклеация ПЖ представляет собой малоинвазивный метод лечения СНМ умеренной/тяжелой степени, связанных с ИВО, при большом объеме ПЖ	1
Эндоскопическая энуклеация ПЖ сопоставима с открытой аденомэктомией по кратко- и среднесрочной эффективности	1
Эндоскопическая энуклеация ПЖ обладает более благоприятным профилем безопасности по сравнению с открытой аденомэктомией	1
Открытая аденомэктомия или эндоскопическая энуклеация ПЖ, включая энуклеацию гольмиевым лазером или биполярным электродом, представляют собой методы первой линии при значительном увеличении объема ПЖ и СНМ умеренной/тяжелой степени	1

Рекомендация	**СР**
Эндоскопическая энуклеация ПЖ показана пациентам с объемом ПЖ > 80 см^3 и СНМ умеренной/тяжелой степени	Сильная
Открытая аденомэктомия показана пациентам с объемом ПЖ > 80 см^3 и СНМ умеренной/тяжелой степени	Сильная

5.3.3. Лазерные методы лечения заболеваний предстательной железы

5.3.3.1. Энуклеация и резекция предстательной железы гольмиевым лазером

Механизм действия: гольмиевый лазер на ИАГ (иттрий-алюминий-гранат, Ho: YAG-лазер, длина волны 2140 нм) представляет собой импульсный твердотельный лазер, который хорошо поглощается в водной среде и тканях, содержащих воду. Зона коагуляции и последующего некроза ограничена 3–4 мм, что достаточно для достижения адекватного гемостаза [339].

Эффективность: в метаанализе исследований, в которых проводилось сравнение энуклеации ПЖ гольмиевым лазером (HoLEP) и ТУР ПЖ, выявлено сопоставимое улучшение симптомов [344] с некоторым превосходством HoLEP [278, 344, 345]. В РКИ с небольшим числом пациентов и периодом наблюдения 7 лет, в котором сравнивали HoLEP и ТУР ПЖ, не показано различий в функциональных результатах [346]. В другом метаанализе выявлено превосходство HoLEP над ТУР ПЖ в увеличении $Q_{макс}$ [278]. В ретроспективном исследовании HoLEP с наибольшим наблюдением (до 10 лет; среднее наблюдение 62 месяца) отмечались длительное сохранение функциональных результатов и низкая частота повторных операций [347]. Доступные РКИ свидетельствуют о том, что при большом объеме ПЖ эффективность HoLEP сравнима с открытой аденомэктомией в улучшении мочеиспускания [330, 331], с сопоставимыми показателями $Q_{макс}$ и шкалы IPSS и одинаково низкой частотой повторной операции через 5 лет [278, 330]. Эти данные соответствуют результатам двух метаанализов [336, 337].

Переносимость и безопасность: по сравнению с ТУР ПЖ HoLEP характеризуется менее длительным периодом катетеризации и госпитализации [348, 349]. В трех метаанализах показано, что HoLEP по сравнению с ТУР ПЖ характеризуется существенно более коротким периодом катетеризации и госпитализации, а также меньшей кровопотерей и меньшей частотой гемотрансфузий. При этом HoLEP занимает больше времени, чем ТУР ПЖ [344, 345, 350]. В метаанализе не обнаружено статистически значимых различий между HoLEP и ТУР ПЖ в частоте стриктур уретры

(2,6 и 4,4%), стрессового недержания мочи (1,5 и 1,5%; p = 0,980) и повторной операции (4,3 и 8,8%) [351]. HoLEP превосходит открытую аденомэктомию в отношении объема кровопотери, длительности катетеризации и госпитализации [330, 331].

HoLEP безопасен у пациентов, получающих антикоагулянты (АК) и/или антиагреганты (АГ) [352]. Современные ограничения включают отсутствие РКИ, недостаток данных по кратко- и среднесрочным осложнениям и переходу на прямые антикоагулянты (мост-терапия). Данные литературы не позволяют по отдельности интерпретировать два разных вида терапии – АК и АГ. В крупном исследовании исходные данные не отличались у 116 пациентов, получавших АГ/АК, и 1558 больных контрольной группы [352]. У пациентов, получавших АГ/АК, энуклеация занимала меньше времени по сравнению с контрольной группой (51 и 65 минут соответственно). Послеоперационные показатели были сопоставимы, за исключением длительности госпитализации (27,8 и 24 часа) и функционирования промывной системы (15 и 13,5 часа) в пользу контрольной группы. Снижение уровня гемоглобина и частота переливания крови не отличались между группами. Двум пациентам (1,9%) в группе АГ/АК по сравнению с десятью (0,7%) в контрольной группе проводилась ревизия по поводу гемотампонады мочевого пузыря [352]. Согласно результатам анализа данных 160 пациентов, которые получали антитромбоцитарную или двойную антиагрегантную терапию и входили в крупное исследование (n > 1000), эффективность HoLEP сопоставима с контрольной группой без статистически значимых различий в частоте осложнений [353].

HoLEP и ТУР ПЖ/открытая аденомэктомия оказывают сопоставимое влияние на эректильную дисфункцию и ретроградную эякуляцию [331, 354, 355]. Ни в одной из групп эректильная функция не снижалась по сравнению с исходным уровнем, однако у 3/4 сексуально активных мужчин после HoLEP развилась ретроградная эякуляция. После HoLEP чаще всего наблюдаются изменения по домену эякуляции и ощущения оргазма [356]. Попытки сохранить эякуляторную функцию при HoLEP и других методах энуклеации эффективны в 46,2% случаев [357].

Практические вопросы: операции с применением гольмиевого лазера требуют опыта и продвинутых эндоскопических навыков. Опыт хирурга – это наиболее важный фактор, влияющий на частоту осложнений [358, 359]. Для улучшения хирургической техники и кривой обучения в клинике в целом и у отдельных хирургов рекомендуются программы обучения [360, 361]. С развитием HoLEP и отсутствием публикаций по резекции ПЖ гольмиевым лазером (HoLRP) с 2004 г., последний метод не играет роли в современных алгоритмах лечения.

5.3.3.1.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по энуклеации и резекции предстательной железы гольмиевым лазером

Резюме по данным литературы	**УД**
Лазерная энуклеация ПЖ гольмиевым лазером (HoLEP) превосходит ТУР ПЖ и открытую аденомэктомию в отношении гемостаза, интраоперационной безопасности, времени катетеризации и госпитализации	1a
Лазерная энуклеация ПЖ гольмиевым лазером (HoLEP) не оказывает негативного влияния на эректильную функцию	1a
Отдаленные функциональные результаты HoLEP сравнимы с ТУР ПЖ или открытой аденомэктомией	1a

Рекомендация	**СР**
Лазерная энуклеация ПЖ гольмиевым лазером (HoLEP) показана пациентам с СНМ умеренной/тяжелой степени в качестве альтернативы ТУР ПЖ или открытой аденомэктомии	Сильная

5.3.3.2. Вапоризация предстательной железы с помощью «зеленого» лазера с длиной волны 532 нм

Механизм действия: лазеры с использованием калий-титанил-фосфата (KTP) и лития трибората (LBO) работают с длиной волны ИАГ-лазера 532 нм. Лазерная энергия поглощается в тканях гемоглобином и не поглощается водой. Вапоризация приводит к немедленному удалению ткани ПЖ. К настоящему времени разработаны три лазерные системы, которые отличаются не только по максимальной мощности, но и, что более важно, по дизайну волокна и механизму взаимодействия энергии с тканями. Стандартной процедурой является вапоризация LBO-лазером мощностью 180 Вт, но большинство исследований опубликовано по предыдущим системам, 80 Вт (KTP) и 120 Вт (LBO).

Эффективность: в 2012 г. проведен метаанализ 9 опубликованных РКИ, в которых сравнивали фотоселективную вапоризацию с использованием лазеров мощностью 80 и 120 Вт и ТУР

ПЖ [362]. Хотя не выявлено различий в Qмакс и показателе IPSS между вапоризацией и ТУР ПЖ, в метаанализ были включены только три РКИ с длительностью наблюдения 12 месяцев [363–365]. В другом метаанализе, проведенном в 2016 г. и включавшем 4 РКИ (n = 559) по вапоризации ПЖ на лазерной системе 120 Вт, не выявлено различий в функциональных и симптоматических параметрах через 6, 12 и 24 месяца по сравнению с ТУР ПЖ [366].

Эффективность LBO-лазера мощностью 180 Вт сравнима с ТУР ПЖ в отношении показателя шкалы IPSS, $Q_{макс}$, ООМ, уменьшения объема ПЖ, снижения уровня ПСА и показателей опросников качества жизни, но имеет преимущество по времени катетеризации, длительности госпитализации и срокам восстановления нормального состояния здоровья [367].

В РКИ, в котором сравнивали лазерную систему 120 Вт и ТУР ПЖ, с наибольшим периодом наблюдения 36 месяцев показано сравнимое улучшение показателя IPSS, $Q_{макс}$ и ООМ [368]. Частота повторного вмешательства была выше в группе вапоризации (11 и 1,8%; p = 0,04) [368]. В двух РКИ с максимальным периодом наблюдения 24 месяца отмечалось сопоставимое улучшение показателя IPSS, качества жизни, $Q_{макс}$ и уродинамических параметров [364, 369].

В единственном опубликованном РКИ по лазерной системе 180 Вт описана сопоставимая с ТУР ПЖ эффективность и безопасность, с сохранением эффекта в течение 24 месяцев. При этом в группе вапоризации после 24 месяцев выше частота повторного лечения [367].

В РКИ, в котором сравнивали HoLEP и вапоризацию у пациентов с объемом ПЖ > 60 см^3, показано сопоставимое уменьшение выраженности симптомов, но после HoLEP была выше $Q_{макс}$ и ниже ООМ при краткосрочном наблюдении; кроме того, в 22% проводилась конверсия с вапоризации на ТУР ПЖ [370].

Переносимость и безопасность: в метаанализе РКИ, в которых сравнивали лазерные системы мощностью 80 и 120 Вт с ТУР ПЖ, показано статистически значимо большее время операции, но более короткая длительность катетеризации и госпитализации после фотоселективной вапоризации [278]. Частота переливания крови и гемотампонады была статистически ниже после вапоризации. При этом не выявлено различий в частоте ОЗМ, ИМВП, меатостеноза, стриктуры уретры или склероза шейки мочевого пузыря [278]. В метаанализе, включавшем исследования по лазерной системе мощностью 120 Вт, в группе фотоселективной вапоризации была выше частота переливания крови, длительность катетеризации и госпитализации по сравнению с ТУР ПЖ. Показатели повторного хирургического лечения и длительность операции были ниже в группе ТУР ПЖ. Кроме того, между группами не выявлено различий в необходимости хирургического лечения стриктур уретры и склероза шейки мочевого пузыря, а также частота недержания мочи и инфекции [366].

Согласно результатам исследования Goliath-Study, вапоризация ПЖ «зеленым» лазером 180 ВТ не уступает ТУР ПЖ в отношении периоперационных осложнений. Частота повторных вмешательств в течение 24 месяцев наблюдения была сопоставимой [367].

В исследованиях (преимущественно сериях наблюдений) по «зеленому» лазеру на системах 80, 120 и 180 Вт показано, что операция безопасна и эффективна у больных, получающих АК [371–374], однако данная группа пациентов или составляет небольшую пропорцию, или не включалась в РКИ. В одном исследовании у пациентов, получавших АК, были статистически значимо выше показатели необходимости промывной системы (17,2%) по сравнению с больными, не получавшими АК (5,4%) [374]. Напротив, в другом ретроспективном исследовании LBO-лазера 180 Вт не выявлено различий в зависимости от приема АК [375]. По данным ретроспективного исследования смешанной когорты пациентов, в котором сравнивали вапоризацию KTP-лазером 80 Вт и LBO-лазером 120 Вт, частота макрогематурии при среднем периоде наблюдения 33 месяца составила 33,8% [376]. Из этих пациентов 8,5% обратились в неотложное отделение, 4,8% были госпитализированы, а в 4,5% случаев выполнена ревизия. При многофакторном анализе показано, что вероятность кровотечения повышалась при увеличении объема ПЖ, более длительном наблюдении и приеме АК, но уменьшалась с возрастом и у пациентов, получавших ингибиторы 5-АР [376]. В литературе не представлено данных по проведению антикоагулянтной терапии в периоперационном периоде (прерывание, мост-терапия или продолжение приема). В ретроспективном обзоре базы данных пациентов, которым выполнена вапоризация на системе 180 Вт без прерывания антикоагулянтной терапии, частота нежелательных явлений в периоперационном периоде составила 30,5% с клинически значимой частотой осложнений высокой степени по шкале Clavien–Dindo [377]. Учитывая большое количество сопутствующих заболеваний, в этой группе больных была выше длительность госпитализации и катетеризации.

В различных проспективных нерандомизированных исследованиях показана безопасность у пациентов пожилого возраста, больных с ОЗМ, нарушением сократимости детрузора или объемом ПЖ > 80 см3. В литературе не опубликовано РКИ, включавших пациентов с объемом ПЖ > 100 см^3,

вследствие чего не представляется возможным сравнить показатели повторного лечения в зависимости от размера ПЖ [378–380].

По данным РКИ с длительностью наблюдения 12 месяцев, частота ретроградной эякуляции в группе вапоризации на системе 80 Вт составляет 49,9% по сравнению с 56,7% для ТУР ПЖ, без ухудшения эректильной функции в обеих группах [381]. В других исследованиях также не описано различий во влиянии открытой аденомэктомии/ТУР ПЖ и вапоризации «зеленым» лазером на эректильную функцию [382, 383]. При этом у пациентов с исходным показателем шкалы МИЭФ-5 > 19 баллов он статистически значимо снизился через 6, 12 и 24 месяца [384].

Практические вопросы: лазерную систему мощностью 180 Вт (LBO) следует рассматривать как современный стандарт для сравнения вапоризации «зеленым» лазером, однако следует отметить небольшое количество и низкое качество публикаций, особенно при большом объеме ПЖ (> 100 см^3), и отсутствие длительного наблюдения.

5.3.3.2.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по энуклеации и резекции ПЖ гольмиевым лазером

Резюме по данным литературы	**УД**
Вапоризация ПЖ KTP-лазером мощностью 80 и 120 Вт имеет высокую интраоперационную безопасность в отношении гемостаза по сравнению с ТУР ПЖ. После вапоризации ПЖ меньше время катетеризации и госпитализации, но больше время операции и риск повторного вмешательства. Краткосрочные результаты по лазеру мощностью 80 Вт и среднесрочные результаты по лазеру мощностью 120 Вт сопоставимы с ТУР ПЖ	1a
Вапоризация ПЖ лазером LBO мощностью 180 Вт имеет высокую интраоперационную безопасность в отношении гемостаза по сравнению с ТУР ПЖ. После вапоризации ПЖ меньше время катетеризации и госпитализации, но больше время операции. Краткосрочные и среднесрочные результаты сопоставимы с ТУР ПЖ	1b
Вапоризация ПЖ KTP-лазером мощностью 80 и 120 Вт безопасна у пациентов, получающих АГ и АК	2
Вапоризация ПЖ LBO-лазером мощностью 180 Вт безопасна у пациентов, получающих АГ и АК; данные имеют низкий уровень доказательности	3

Заключительные рекомендации	**СР**
Лазерная вапоризация ПЖ KTP-лазером с длиной волны 532 нм мощностью 80 Вт является альтернативой ТУР ПЖ для пациентов с СНМ умеренной/тяжелой степени	Сильная
Вапоризация ПЖ LBO-лазером с длиной волны 532 нм мощностью 120 Вт является альтернативой ТУР ПЖ для пациентов с СНМ умеренной/тяжелой степени	Сильная
Вапоризация ПЖ LBO-лазером с длиной волны 532 нм мощностью 180 Вт является альтернативой ТУР ПЖ для пациентов с СНМ умеренной/тяжелой степени	Сильная
Вапоризация ПЖ KTP-лазером мощностью 80, 120, 180 Вт показана пациентам, получающим АГ или АК, при объеме ПЖ < 80 см^3	Слабая

5.3.3.3. Вапоризация предстательной железы диодным лазером

Механизм действия: для операций на ПЖ используют лазеры с длиной волны 940, 980, 1318 и 1470 нм (в зависимости от используемого полупроводника). Они применяются для вапоризации и энуклеации. В литературе опубликовано всего несколько исследований по диодному лазеру [385].

Эффективность: опубликованы результаты двух РКИ, в которых сравнивали вапоризацию диодным лазером 120 Вт 980 нм и монополярную ТУР ПЖ [386, 387]. В первом РКИ с длительностью наблюдения 24 месяца описаны сопоставимые результаты через 1 и 6 месяцев. Однако через 12 и 24 месяца показатели были лучше в группе ТУР ПЖ, включая показатели повторной операции [386]. Во втором РКИ получены неоднозначные результаты для обоих методов через 3 месяца наблюдения [387].

В трех РКИ с длительностью наблюдения 12 месяцев сравнивали энуклеацию ПЖ 980 нм диодным лазером и биполярную энуклеацию ПЖ. Между двумя методами не выявлено различий по клиническим показателям [388–390]. В небольшом РКИ с длительностью наблюдения 6 месяцев, в котором сравнивали энуклеацию диодным лазером с длиной волны 1318 нм и биполярную ТУР ПЖ, показана схожая эффективность [391]. В РКИ, включавшем 154 пациента, которым выполнена энуклеация ПЖ диодным лазером 1470 нм или плазмакинетическая резекция ПЖ, не выявлено различий в послеоперационных показателях шкалы IPSS, QoL, Qмакс и ООМ, однако в группе энуклеации была ниже частота кровотечения, длительность операции, работы промывной системы, катетеризации и госпитализации [392].

В РКИ с длительностью наблюдения 12 месяцев (n = 111), в котором сравнивали энуклеацию ПЖ диодным лазером 980 нм с биполярной плазмакинетической энуклеацией ПЖ, показана эквивалентность двух методов. Послеоперационные результаты энуклеации ПЖ диодным лазером сравнимы с биполярной энуклеацией по $Q_{макс}$ (28,0 ± 7,0 и 28,1 ± 7,2 мл/с) и показателю шкалы IPSS (3,0 ± 2,2 и 2,9 ± 2,6) через 12 месяцев наблюдения. Кроме того, не выявлено различий по проценту удаленной ткани (71,8 и 73,8%) и частоте осложнений в течение 12 месяцев [390]

Переносимость и безопасность: в исследованиях по диодному лазеру 980 нм отмечается высокий гемостатический потенциал, хотя 24 и 52% больных получали АК или ингибиторы агрегации тромбоцитов [393, 394]. В послеоперационном периоде описана высокая частота дизурии [386, 393–395]. В РКИ, в котором оценивали интра- и послеоперационные осложнения, не выявлено различий в частоте тампонады мочевого пузыря, повторной катетеризации, ургентного недержания мочи и ИМВП [386]. Кроме того, между группами не отличались показатели повторной операции, стриктуры уретры, склероза шейки мочевого пузыря, сексуальной дисфункции и длительности дизурии [386].

Модификация лазерного волокна позволяет статистически значимо уменьшить время операции [396]. В целом, в исследованиях показана высокая частота повторной операции (8–33%) и стойкого стрессового недержания мочи (9,1%) [386, 393–395]. Напротив, в четырех РКИ по энуклеации диодным лазером показано его преимущество перед биполярной энуклеацией [388–390] и ТУР ПЖ [391] в отношении кровопотери, времени госпитализации и катетеризации, с аналогичными клиническими результатами.

Практические вопросы: диодный лазер оказывает мгновенное улучшение СНМ, вызванных увеличением ПЖ, и выглядит безопасным благодаря гемостатическим свойствам. Энуклеация диодным лазером обладает эффективностью, сопоставимой с ТУР ПЖ и биполярной энуклеацией. Учитывая небольшое число исследований, преимущественно низкого качества, и противоречивые данные по частоте повторного лечения, эффективность диодного лазера необходимо оценивать в РКИ более высокого качества.

5.3.3.3.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по применению диодного лазера

Резюме по данным литературы	**УД**
Лазерная вапоризация ПЖ с использованием системы 120 Вт 980 нм обладает высокой интраоперационной безопасностью в отношении гемостаза по сравнению с ТУР ПЖ. После диодного лазера меньше время катетеризации и госпитализации. Краткосрочные результаты обоих методов сравнимы	1b
В различных исследованиях описаны тяжелые осложнения после вапоризации ПЖ диодным лазером 120 Вт 980 нм, включая выраженные симптомы накопления или сохраняющееся недержание мочи	3
При краткосрочном наблюдении лазерная энуклеация ПЖ с использованием системы 980 нм сопоставима по эффективности с биполярной энуклеацией ПЖ. При этом диодный лазер имеет преимущество по объему кровопотери, длительности катетеризации и госпитализации	1b
Вапоризация ПЖ диодным лазером 120 Вт 980 нм безопасна у пациентов, получающих АК	3

Рекомендации	**СР**
Вапоризация ПЖ диодным лазером 120 Вт 980 нм показана пациентам с СНМ умеренной/тяжелой степени в качестве альтернативы ТУР ПЖ	Слабая
Энуклеация ПЖ диодным лазером 120 Вт 980 или 1318 нм показана пациентам с СНМ умеренной/тяжелой степени в качестве альтернативы ТУР ПЖ или биполярной энуклеации	Слабая

5.3.3.4. Тулиевый лазер: иттрий-алюминий-гранат

Механизм действия: в тулиевом ИАГ-лазере длина волны составляет от 1940 до 2013 нм, с непрерывным режимом излучения. Лазер преимущественно используется с излучением на конце волокна [385, 397]. Описаны различные методы, такие как вапоризация (ThuVaP), вапорезекция (ThuVaRP) и энуклеация (вапоэнуклеация ThuVEP, или техника иссечения/ThuLEP, анатомическая энуклеация с лазерной ассистенцией) [398–400].

Эффективность: в двух метаанализах сравнивали ThuVARP и ТУР ПЖ. В первый метаанализ включено три РКИ, одно квазирандомизированное исследование и два исследования

типа «случай –контроль». Кроме того, были включены исследования по моно- и биполярной ТУР ПЖ. Оба метода показали свою эффективность, и через 12 месяцев наблюдались различия в изменении показателя шкалы IPSS в пользу ThuVARP [401]. Во второй систематический обзор и метаанализ включены результаты 6 РКИ и 3 ретроспективных исследований с различным периодом наблюдения и биполярной ТУР ПЖ в качестве сравнения. Между группами не выявлено различий по показателю шкалы IPSS, $Q_{макс}$ и ООМ [402]. По данным РКИ с длительностью наблюдения 4 года, ThuVARP имеет сопоставимую эффективность с монополярной ТУР ПЖ, но связана с более низким риском повторной операции [403]. Yang и соавт. не выявили различий в отношении симптомов и параметров мочеиспускания через 1, 3 и 5 лет [404]. В проспективном многоцентровом исследовании ThuVARP, включавшем 2216 пациентов, показано стойкое улучшение показателя шкалы IPSS, качества жизни, $Q_{макс}$ и ООМ в течение 8 лет наблюдения [405].

В литературе опубликованы преимущественно проспективные серии наблюдений по вапоэнуклеации ПЖ, в которых выявлено статистически значимое улучшение показателей IPSS, Qмакс и ООМ [406–409]. В одном РКИ с 18-месячным наблюдением, в котором сравнивали энуклеацию ПЖ тулиевым и гольмиевым лазером, получены сопоставимые показатели в обеих группах [410]. Кроме того, в одном РКИ сравнивали ThuLEP и биполярную энуклеацию с длительностью наблюдения 12 месяцев. Результаты свидетельствуют об отсутствии различий в эффективности, хотя в группе ThuLEP были менее выраженными снижение уровня гемоглобина и длительность катетеризации [411]. В другом РКИ с длительностью наблюдения 5 лет сравнивали ThuLEP и биполярную ТУР ПЖ. Между двумя методами не выявлено различий по $Q_{макс}$, показателю шкалы IPSS, ООМ и качеству жизни, однако через 5 лет только 50% пациентов обратились для контрольного обследования [403].

Переносимость и безопасность: в РКИ показана высокая интраоперационная безопасность ThuVARP, ThuLEP и ThuVEP [403, 412–414], так же как и в сериях наблюдений больных с большим объемом ПЖ [406] и пациентов, получавших АК, или больных с нарушением свертываемости крови [407, 415, 416]. Длительность катетеризации, госпитализации и объем кровопотери были статистически значимо меньше по сравнению с ТУР ПЖ [412, 414, 417, 418]. Частота стриктур уретры после вапорезекции ПЖ составила 1,9%, склероза шейки мочевого пузыря – 1,8%, повторных операций – 0–7,1% [412, 417, 419]. Стриктуры уретры после энуклеации ПЖ развились у 1,6% больных, а общая частота повторного лечения составила 3,4% при средней длительности наблюдения 16,5 месяца [399]. В течение 18 месяцев наблюдения после ThuLEP не описано стриктур уретры и склероза шейки мочевого пузыря [413]. Недавно опубликована крупная серия осложнений после вапоэнуклеации, в которой частота нежелательных явлений составила 31%, включая 6,6% осложнений > II степени по системе Clavien [420]. В одном исследовании типа «контроль – случай» по ThuVEP с длительностью наблюдения 48 месяцев показано стойкое сохранение улучшения мочеиспускания, с общей частотой повторной операции 2,4% [415]. В двух исследованиях (одно типа «случай – контроль», другое – сравнительное РКИ с ТУР ПЖ) оценивали влияние ThuVEP на сексуальную функцию. Результаты свидетельствуют об отсутствии ухудшения эректильной функции с более высокой частотой ретроградной эякуляции после операции [421, 422]. В другом исследовании типа «случай – контроль» оценивали влияние аденомэктомии тулиевым лазером (резекции и вапоэнуклеации) на эректильную функцию. Показатели шкалы МИЭФ-5 статистически значимо снизились в течение первых 3 месяцев, а затем постепенно улучшались и вернулись к исходному уровню через 12 месяцев [423].

По данным проспективного многоцентрового исследования ThuVARP, включавшего 2216 пациентов, частота стриктур уретры и склероза шейки мочевого пузыря составила 2,6 и 1,6% соответственно. У 0,1% больных сохранялось стрессовое недержание мочи, а 1,2% больных выполнена повторная операция [405].

В двух РКИ, в которых сравнивали ThuLEP и ТУР ПЖ [424], одном РКИ, в котором оценивали ThuLEP и биполярную энуклеацию [411], и еще одном РКИ, посвященном сравнению ThuLEP и HoLEP [410], показана сопоставимая эффективность ThuLEP и его преимущество в интраоперационном гемостазе. Аналогичные данные получены в РКИ, в котором сравнивали ThuVEP и ТУР ПЖ [414]. При этом в двух других РКИ, в которых сравнивали ThuLEP и HoLEP, не выявлено статистически значимых различий через 6, 12 и 18 месяцев наблюдения [413, 425].

Практические вопросы: поскольку эффективность энуклеации ПЖ тулиевым лазером (лазерной аденомэктомии) показана лишь в небольшом числе РКИ и только в ряде исследований с длительным периодом наблюдения, необходимо дальнейшее изучение данного метода.

5.3.3.4.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по применению тулиевого лазера

Резюме по данным литературы	УД
Лазерная энуклеация ПЖ с использованием техники вапоэнуклеации (ThuVEP) или лазер-ассистированной «механической» техники (ThuLEP) имеет высокую интраоперационную безопасность в отношении гемостаза по сравнению с ТУР ПЖ. Краткосрочные результаты сравнимы с ТУР ПЖ	1b
Лазерная вапоэнуклеация ПЖ тулиевым лазером безопасна у пациентов, принимающих АК или антитромбоцитарные препараты	2b
Лазерная вапорезекция ПЖ тулиевым лазером имеет высокую интраоперационную безопасность в отношении гемостаза по сравнению с ТУР ПЖ. Метод также имеет преимущество по периоперационным параметрам, включая время катетеризации и госпитализации. Отдаленные результаты сравнимы с ТУР ПЖ	1a

Рекомендации	СР
Лазерная энуклеация ПЖ с использованием техники вапоэнуклеации (ThuVEP) или лазер-ассистированной «механической» техники (ThuLEP) показана пациентам с СНМ умеренной/тяжелой степени в качестве альтернативы ТУР ПЖ и HoLEP	Слабая
Вапоэнуклеация ПЖ ThuVEP показана пациентам, принимающим АК или антитромбоцитарные препараты	Слабая
Лазерная резекция ПЖ тулиевым лазером является альтернативой ТУР ПЖ.	Сильная
Вапорезекция ПЖ показана пациентам, принимающим АК или антитромбоцитарные препараты	Слабая

5.3.4. Система Urolift

Механизм действия: подъем простатического отдела уретры представляет собой новый малоинвазивный метод лечения, который проводится под местной или общей анестезией. Выступающие боковые доли ПЖ сдавливаются небольшими постоянными имплантатами, которые устанавливаются под контролем цистоскопии (Urolift), что приводит к раскрыванию простатического отдела уретры и сохранению постоянного канала в простатической ямке, от шейки мочевого пузыря до семенного бугорка.

Эффективность: метод обеспечивает статистически значимое улучшение показателя шкалы IPSS (от -39 до -52%), Qмакс (от +32 до +59%) и качества жизни (от -48 до -53%) [426–431]. В многоцентровом исследовании LIFT сравнивали систему Urolift с плацебо-терапией с длительностью наблюдения 1 [428], 3 [432] и 5 лет [433]. Первичная конечная точка была достигнута через 3 месяца с 50% снижением показателя шкалы IPSS. Кроме того, $Q_{макс}$ через 3 месяца статистически значимо увеличилась по сравнению с исходным уровнем с 8,1 до 12,4 мл/с, и это различие сохранялось через 12 месяцев. Различие в клиническом ответе для $Q_{макс}$ между двумя группами было статистически значимым. При этом после имплантации системы не наблюдалось различий ООМ по сравнению с исходным уровнем и плацебо-контролем. Через 3 года отмечалось статистически значимое улучшение показателя шкалы IPSS, качества жизни, $Q_{макс}$ и отдельных доменов шкалы IPSS. Все показатели сексуальной функции оставались стабильными в течение 5 лет, и ни в одном из случаев не наблюдалось развития стойкой эректильной или эякуляторной дисфункции. В исследовании отмечалось стойкое улучшение показателя шкалы IPSS, качества жизни, индекса влияния ДГПЖ (BPHII) и $Q_{макс}$ на протяжении 5 лет: 36, 50, 52 и 44% соответственно. Частота повторного лечения в течение 5 лет составила 13,6%. Нежелательные явления имели легкую и умеренную степень и носили транзиторный характер.

В другом РКИ, включавшем 80 пациентов (3 европейские страны), сравнивали систему Urolift и ТУР ПЖ. Через 12 месяцев показатель шкалы IPSS в группе Urolift уменьшился на 11,4 балла, в группе ТУР ПЖ – на 15,4 балла. После имплантации системы не наблюдалось ретроградной эякуляции, а в группе ТУР ее частота составила 40%. Восстановление после хирургического вмешательства оценивали с помощью валидированного инструмента, и в течение первых 3–6 месяцев оно протекало быстрее и более полно в группе Urolift [434]. При этом ТУР ПЖ дает намного более выраженное улучшение $Q_{макс}$ через 12 месяцев по сравнению с Urolift. На протяжении 24 месяцев в обеих группах наблюдалось статистически значимое улучшение показателей шкалы IPSS, включая домен качества жизни, BPHII и $Q_{макс}$. Изменение показателей шкалы IPSS и $Q_{макс}$ было более выраженным в группе ТУР ПЖ [435]. При этом между группами не отмечалось статистически значимых различий по домену качества жизни шкалы IPSS и показателю шкалы BPHII. Преимуществами си-

стемы Urolift были скорость восстановления и показатели сохранения эякуляторной функции, хотя в обеих группах не отмечалось изменения показателей эякуляторной функции или обеспокоенности эякуляторной функцией.

Объединенные данные последнего метаанализа ретроспективных и проспективных исследований свидетельствуют об общем улучшении после установки системы, включая показатель шкалы IPSS Qмакс и качество жизни [431]. Сексуальная функция сохраняется, с небольшим улучшением через 12 месяцев.

Переносимость и безопасность: наиболее частые осложнения в послеоперационном периоде включают гематурию (16–63%), дизурию (25–58%), тазовую боль (5–17,9%), ургентность (7,1–10%), транзиторное недержание мочи (3,6–16%) и ИМВП (2,9–11%) [428, 431–433]. Большинство симптомов имеют легкую/умеренную степень и проходят через 2–4 недели после лечения.

Система Urolift не оказывает влияния на сексуальную функцию. При оценке сексуальной функции по данным опросника МИЭФ-5, домена эякуляторной дисфункции и беспокойства опросника мужского сексуального здоровья показано сохранение эректильной и эякуляторной функций [426– 430].

Практические вопросы: при наличии выступающей средней доли, вызывающей обструкцию, метод неэффективен. Кроме того, не подтверждена эффективность при большом объеме ПЖ. Для оценки сохранения эффекта системы Urolift по сравнению с другими методами необходимо провести исследования с длительным наблюдением.

Резюме по данным литературы	**УД**
Система подъема простатического отдела уретры позволяет улучшить показатель шкалы IPSS, $Q_{макс}$ и качество жизни, однако уступает по эффективности ТУР ПЖ при длительности наблюдения 24 месяца	1a
Система подъема простатического отдела уретры имеет низкую частоту осложнений со стороны сексуальной функции	1a
Следует информировать пациентов об отсутствии отдаленных результатов лечения, включая риск повторного вмешательства	4

Рекомендации	**СР**
Система подъема простатического отдела уретры (Urolift) показана пациентам с СНМ, объемом ПЖ до 70 см^3 и отсутствием средней доли, которые заинтересованы в сохранении эякуляторной функции	Сильная

5.3.5. Интрапростатические инъекции

Механизм действия: в ряде исследований оценивали интрапростатическое введение различных веществ для уменьшения выраженности СНМ, включая ботулотоксин типа А, фексапотид трифлутат (NX-1207) и PRX302. Основным механизмом действия ботулотоксина является ингибирование выброса нейротрансмиттеров из холинергических нейронов [436]. Подробный механизм действия веществ NX-1207 и PRX302 полностью не изучен, но по экспериментальным данным, они вызывают атрофию ПЖ, связанную с апоптозом [436].

Эффективность: в клинических исследованиях показано небольшое изменение симптомов, сравнимое с плацебо, для ботулотоксина типа А [437, 438]. В систематическом обзоре и метаанализе не выявлено различий по сравнению с плацебо, и авторы пришли к выводу об отсутствии клинического превосходства над плацебо [439]. В отношении PRX302 положительные результаты исследований II фазы не подтверждены в исследованиях III фазы [440, 441]. NX-1207 оценивали в двух многоцентровых плацебоконтролируемых рандомизированных исследованиях с параллельными группами, включавших 995 пациентов, со средней длительностью наблюдения 3,6 года. В лечебной группе наблюдалось более выраженное изменение показателя шкалы IPSS от исходного уровня, а частота ОЗМ была ниже. Авторы пришли к выводу, что введение NX-1207 является эффективным инъекционным методом для длительного лечения СНМ, а пациентам реже требуется проводить дальнейшее лечение [442].

Переносимость и безопасность: в исследованиях, в которых проводилась оценка безопасности, для всех трех инъецируемых препаратов описаны редкие и самостоятельно купируемые нежелательные явления [436]. Кроме того, в систематическом обзоре и метаанализе показана низкая частота нежелательных явлений, связанных с лечением [439]. В двух многоцентровых плацебоконтролируемых рандомизированных исследованиях с параллельными группами и отдаленным наблюдением не выявлено статистически значимых различий по безопасности между группами [442].

Практические вопросы: хотя результаты экспериментальных исследований по ботулотоксину типа А и PRX302 позволяют начать их изучение в клинической практике, однако результаты исследований III фазы противоречат положительным результатам исследований II фазы. Необходимо провести РКИ для подтверждения первых положительных результатов применения NX-1207.

Резюме по данным литературы	**УД**
В клинических исследованиях не показано эффективности ботулотоксина типа А по сравнению с плацебо у пациентов с СНМ, вызванных увеличением ПЖ	1a
В клинических исследованиях показана эффективность NX-1207 по сравнению с плацебо у пациентов с СНМ, вызванных увеличением ПЖ	1a

Рекомендации	**СР**
Мужчинам с СНМ не рекомендуется вводить ботулотоксин типа А	Сильная

5.3.6. Экспериментальные методы

Рекомендации по новым методам лечения будут включены в документ после завершения РКИ, в которых оценивается эффективность и безопасность, с достаточным периодом наблюдения (> 3 лет) и дополнительных исследований, в которых будет подтверждена воспроизводимость и репрезентативность первых пилотных исследований [443]. Существует риск того, что производители оборудования могут чрезмерно интерпретировать результаты одного пилотного исследования. Необходимо провести исследования с целью подтверждения гипотезы, РКИ по эффективности и безопасности, а также когортные исследования с широкими критериями включения и исключения для оценки воспроизводимости и репрезентативности преимуществ и недостатков [443]. Тем не менее рабочая группа оценивает качество всех РКИ, и, если оно не соответствует стандартам, метод не отражается в рекомендациях, поскольку РКИ этого не гарантируют. В настоящем документе представлены рекомендации по водоструйной диссекции и эмболизации простатических артерий. Оба метода по-прежнему являются экспериментальными, и необходимо провести дополнительные исследования, чтобы точнее оценить их место в арсенале инвазивного лечения ИВО и определить подгруппы пациентов, в которых они будут наиболее эффективны.

5.3.6.1. Малоинвазивная аденомэктомия

Механизм действия: термин «малоинвазивная аденомэктомия» включает лапароскопическую аденомэктомию и робот-ассистированную аденомэктомию. Техника лапароскопической аденомэктомии впервые описана в 2002 г. [444], а первая робот-ассистированная аденомэктомия выполнена в 2008 г. [445]. Оба метода выполняются по различной технике, разработанной на основе транскапсулярной (по Миллину) или чреспузырной (по Фрейеру) открытой аденомэктомии. Для лапароскопической аденомэктомии преимущественно используется внебрюшинный, а для робот-ассистированной – чрезбрюшинный доступ.

Эффективность: в систематическом обзоре и метаанализе показано, что в 27 обсервационных исследованиях, которые включали 764 пациента, среднее увеличение $Q_{макс}$ составило 14,3 мл/с (95% ДИ 13,1–15,6), а среднее улучшение показателя шкалы IPSS – 17,2 балла (95% ДИ 15,2–19,2). Средняя длительность операции составляет 141 минуту (95% ДИ 124–159), а средняя интраоперационная кровопотеря – 284 мл (95% ДИ 243–325). Хирургические осложнения развились у 104 пациентов (13,6%). В сравнительных исследованиях с открытой аденомэктомией длительность госпитализации, катетеризации и рассчитанный объем кровопотери были статистически значимо ниже в группе малоинвазивной аденомэктомии, а длительность операции была выше в группе открытой аденомэктомии. При этом не отмечалось различий в улучшении $Q_{макс}$, показателе шкалы IPSS и периоперационных осложнениях между двумя методами.

Две ретроспективные серии по робот-ассистированной аденомэктомии, которые не были включены в метаанализ, подтверждают представленные выше данные [447, 448]. В самое крупное ретроспективное исследование вошло 1330 последовательных пациентов, включая 487 робот-ассистированных (36,6%) и 843 лапароскопические (63,4%) аденомэктомии. Авторы подтвердили, что в экспертных центрах можно безопасно и эффективно использовать оба метода [447].

Переносимость и безопасность: в самых крупных исследованиях частота послеоперационных осложнений составила 10,6% (7,1% для лапароскопической и 16,6% для робот-ассистированной аденомэктомии), большинство из которых имели легкую степень. Наиболее частые осложнения после робот-ассистированной аденомэктомии включают гематурию, которая требует промывной системы, ИМВП и ОЗМ. В исследованиях по лапароскопической аденомэктомии самые частые

осложнения включали ИМВП, динамическую кишечную непроходимость и ОЗМ. В последнем опубликованном сравнительном анализе, в котором сравнивали робот-ассистированную и открытую аденомэктомию при большом объеме ПЖ, проведен метод подбора контрольной группы по индексу соответствия с 5 ковариациями. В группе робот-ассистированной аденомэктомии были меньше длительность госпитализации (1,5 и 2,6 дня), объем кровопотери (339 и 587 мл), но больше длительность операции (161 и 93 минуты). При этом между группами не выявлено различий по изменению $Q_{макс}$, показателя шкалы IPSS, качества жизни, ООМ и уровня ПСА после операции, а также частоте осложнений [449].

Практические вопросы: малоинвазивная аденомэктомия представляется эффективным и безопасным методом лечения, который дает сопоставимое с открытой аденомэктомией улучшение $Q_{макс}$ и показателя шкалы IPSS [446]. При этом большинство исследований имели ретроспективный характер. Для сравнения эффективности, безопасности и длительности госпитализации после малоинвазивной и открытой аденомэктомии и эндоскопических методов требуется провести больше исследований высокого качества. Кроме того, необходимо оценить отдаленные показатели, кривую обучения и стоимость малоинвазивной аденомэктомии.

Резюме по данным литературы	**УД**
Малоинвазивная аденомэктомия эффективна у пациентов с размером ПЖ > 80 см^3, которым требуется хирургическое лечение. Необходимо провести РКИ	2a

5.3.6.2. (i)TIND

Механизм действия: TIND представляет собой устройство, разработанное для ремоделирования шейки мочевого пузыря и простатического отдела уретры. TIND состоит из удлиненных нитей и крепежной части, сделанных из нитинола. Под контролем зрения TIND раскрывается внутри ПЖ. Целью установки устройства является компрессия ткани, вызывающей обструкцию. Воздействие радиальных сил приводит к ишемическому некрозу в определенных зонах интереса. TIND оставляют на 5 дней, в результате чего появляются разрезы, имеющие V-образную форму. Устройство удаляют в амбулаторных условиях при стандартной уретроскопии.

Эффективность: в проспективном исследовании с одной группой (n = 32) оценивали техническую выполнимость и безопасность вмешательства [450]. Изменения показателя шкалы IPSS, качества жизни и $Q_{макс}$ были статистически значимыми в каждой временной точке [451].

Переносимость и безопасность: описана хорошая переносимость устройства всеми пациентами. Всего описано 4 осложнения (12,5%), включая одну ОЗМ (3,1%), одно транзиторное недержание мочи вследствие миграции устройства (3,1%) и два случая инфекции (6,2%). В течение 36 месяцев наблюдения не описано других осложнений.

Практические вопросы: в настоящее время продолжаются РКИ, в которых сравнивают iTIND со стандартными методиками.

5.3.6.3. Роботическая водоструйная аблация под контролем визуализации: AquaBeam

Механизм действия: система AquaBeam (Procept BioRobotics, Redwood Shores, CA, США) использует принцип водоструйной диссекции для эффективной аблации паренхимы ПЖ с сохранением коллагенозных структур, таких как кровеносные сосуды и хирургическая капсула. Прицельные высокоскоростные струи физиологического раствора вызывают аблацию ткани без нагревания под контролем УЗИ в режиме реального времени. После завершения аблации гемостаз достигается установкой катетера Фолея с небольшой тягой, а при необходимости используется диатермокоагуляция или лазер низкой мощности [452].

Эффективность: в двойном слепом многоцентровом проспективном РКИ рандомизировали 181 пациента в группу ТУР ПЖ и водоструйной диссекции [453]. Среднее общее время операции в группе водоструйной диссекции и ТУР ПЖ не отличалось (33 и 36 минут, p = 0,2752), но время резекции было меньше в группе водоструйной диссекции (4 и 27 минут, p < 0,0001). Через 6 месяцев в обеих группах отмечалось значительное улучшение показателя шкалы IPSS (-16,9 и -15,1 соответственно), что подтвердило предоперационную гипотезу о не меньшей эффективности метода (p < 0,0001). Более выраженный эффект наблюдался при большом объеме ПЖ (50–80 см^3). При длительности наблюдения 12 месяцев среднее снижение показателя шкалы IPSS составило

15,1 балла в группе водоструйной диссекции и 15,1 балла в группе ТУР ПЖ со средним снижением показателя на 67% в обеих группах. Уменьшение не менее чем на 5 баллов наблюдалось у 93 и 86,7% пациентов соответственно. Между группами не выявлено различий по изменению показателя шкалы IPSS, качества жизни, $Q_{макс}$ и уменьшению ООМ. Одному пациенту в группе ТУР (1,5%) и трем больным в группе водоструйной диссекции (2,6%) в течение года выполнена повторная ТУР [454]. В когортном исследовании, включавшем 101 пациента с объемом ПЖ 80–150 см^3, средний показатель шкалы IPSS уменьшился с 23,2 до 5,9 балла через 6 месяцев. Кроме того, показано статистически значимое изменение показателя шкалы IPSS, качества жизни, $Q_{макс}$ и ООМ через 6 месяцев. Ни одному из пациентов не проводилось повторного лечения в течение данного периода [455].

Переносимость и безопасность: водоструйная аблация не уступает ТУР ПЖ (26 и 42%, p = 0,0149). Среди сексуально активных мужчин частота анэякуляции была ниже в группе водоструйной диссекции, чем в группе ТУР ПЖ (10 и 36% соответственно). Ни у одного из пациентов не наблюдалось осложнений в течение 6 месяцев [454]. У 14 больных с объемом ПЖ 80–150 см^3 были геморрагические осложнения (13,9%), из которых 8 (7,9%) развились до выписки, а 6 (5,9%) – в течение месяца после выписки. Переливание крови проводилось 8 пациентам (7,9%), 3 больным выполнен хирургический гемостаз (3,0%), а двум пациентам – и переливание, и хирургический гемостаз (2,0%). У 19% сексуально активных мужчин развилась эякуляторная дисфункция [455].

Практические вопросы: при краткосрочном наблюдении водоструйная диссекция не уступает по функциональным результатам ТУР ПЖ у пациентов с СНМ и объемом ПЖ 30–80 см^3. Необходимо провести отдаленное наблюдение, чтобы оценить клиническое значение данного метода.

Резюме по данным литературы	**УД**
Водоструйная диссекция сопоставима по эффективности с ТУР ПЖ по субъективным и объективным параметрам; однако по-прежнему сохраняются противоречия по оптимальному методу гемостаза	1b

Рекомендации	**СР**
Водоструйная диссекция показана пациентам с СНМ умеренной/тяжелой степени с объемом ПЖ 30–80 см^3 в качестве альтернативы ТУР ПЖ	Слабая
Необходимо информировать пациентов о риске кровотечения и отсутствии отдаленных результатов	Сильная

** Роботическая водоструйная диссекция остается экспериментальным методом лечения.*

5.3.6.4. Конвекционная аблация водяным паром (WAVE): система Rezum

Механизм действия: система Rezum (Boston Scientific, США) использует энергию радиочастотных волн для создания тепловой энергии в виде водяного пара, в свою очередь выделяющего тепловую энергию, когда пар переходит в жидкость при контакте с клетками. Вследствие конвекционных свойств водяной пар быстро и гомогенно распределяется через межтканевые пространства и выделяет накопленную энергию в ткань ПЖ, вызывая некроз. Операция может быть выполнена в амбулаторных условиях под минимальным обезболиванием. Как правило, необходимо от одной до трех инъекций в каждую боковую долю и одна-две инъекции в среднюю долю.

Эффективность: в многоцентровом РКИ рандомизировали 197 пациентов в соотношении 2:1 в группу аблации и плацебо-терапии (ригидная цистоскопия со звуковой имитацией работы аппарата) [456]. Через 3 месяца отмечалось статистически значимое уменьшение выраженности симптомов по шкале IPSS и увеличение Qмакс, которое сохранялось на протяжении 12 месяцев (хотя наблюдение проводилось только в группе активного лечения). Значимых изменений ООМ не отмечалось. Показатели качества жизни статистически значимо улучшились с показателем 52% через 12 месяцев (p < 0,0001). По данным валидированных объективных инструментов, включая BPHII, Overactive Bladder Questionnaire Short Form для оценки обеспокоенности ГАМП и влияния на качество жизни и International Continence Society Male Item Short Form Survey для недержания мочи, выраженность симптомов статистически значимо уменьшилась через 3 месяца и сохранялась на одном уровне на протяжении всего периода наблюдения (12 месяцев). Двухлетние и недавно опу-

бликованные четырехлетние результаты подтверждают стойкий клинический ответ после конвекционной аблации водяным паром [457, 458]. Частота повторного лечения в течение 4 лет составила 4,4% [458].

Переносимость и безопасность: профиль безопасности метода выглядит благоприятным, а нежелательные явления имеют легкую/умеренную степень и быстро разрешаются. Сохранение эректильной и эякуляторной функции после конвекционной аблации водяным паром подтверждено валидированными инструментами, включая МИЭФ и домен эякуляторной функции опросника Male Sexual Health Questionnaire [456].

Практические вопросы: необходимо провести РКИ для сравнения метода со стандартными вмешательствами с целью подтверждения первых многообещающих клинических результатов и оценки среднесрочной и отдаленной эффективности и безопасности.

5.3.6.5. Эмболизация простатических артерий

Механизм действия: эмболизацию простатических артерий можно выполнять в рамках стационара одного дня под местной анестезией через бедренный или лучевой доступ. При цифровой субтракционной ангиографии визуализируется артериальное русло, после чего проводится селективная эмболизация ветвей, питающих ПЖ, с целью окклюзии. Для эмболизации используются различные техники. Анатомические сложности могут включать атеросклероз, избыточную извитость артерий и наличие коллатералей. Плоскопанельная КТ позволяет выявить простатические артерии и предотвратить эмболизацию других сосудов, особенно у пациентов со сложной анатомией [459].

Эффективность: в первых проспективных нерандомизированных исследованиях показана эффективность эмболизации простатических артерий при длительности наблюдения до 12 месяцев [466]. В дополнительных неконтролируемых пилотных исследованиях получены сопоставимые результаты, подтверждающие техническую успешность и свидетельствующие о клинической эффективности. Для прямого сравнения эмболизации простатических артерий со стандартным методом, ТУР ПЖ, проведено два проспективных исследования [467, 468]. В обоих исследованиях показано статистически значимое улучшение оцениваемых критериев по сравнению с исходным уровнем для двух методов, но ТУР ПЖ была более эффективна по уродинамическим показателям, включая $Q_{макс}$ и ООМ. Уменьшение выраженности СНМ, определяемое по шкале IPSS и домену качества жизни, было более значительным после ТУР ПЖ, так же как и уменьшение объема ПЖ. В 12-месячном анализе с подбором пар сравнивали эмболизацию простатических артерий и открытую аденомэктомию для лечения СНМ, связанных с ДГПЖ. Результаты свидетельствуют о более высоких функциональных результатах открытой операции, определяемых по шкале IPSS, домену качества жизни, $Q_{макс}$ и ООМ [469]. Опубликованные данные указывают на высокие показатели технически успешных эмболизаций и определенную клиническую пользу для лечения СНМ. В систематическом обзоре и метаанализе и метарегрессии показано, что по эффективности эмболизация уступает стандартным методам лечения, включая ТУР ПЖ или открытую аденомэктомию, и авторы пришли к выводу, что эмболизация простатических артерий должна рассматриваться в качестве экспериментального метода [470]. Установленные объединенные общие взвешенные средние различия несравнительных исследований: показатель шкалы IPSS – -12,8 (95% ДИ -15,04…-10,50); домен качества жизни – -2,3 (95% ДИ -2,72…-1,97); Qмакс – 5,3 (95% ДИ 4,35–6,23); ООМ – -29,8 (95% ДИ -36,99…-22,58); уровень ПСА – -0,8 (95% ДИ -1,86…0,30). Таким образом, общее взвешенное среднее различие по всем параметрам, кроме ПСА, статистически значимо улучшилось после эмболизации по сравнению с исходным уровнем [470].

Переносимость и безопасность: нежелательные явления после эмболизации простатических артерий могут включать побочные эффекты и осложнения. Большинство осложнений имеют легкую степень. Описан ряд серьезных осложнений, включая один случай эмболизации стенки мочевого пузыря, которая потребовала хирургического лечения [471]. В систематическом обзоре сравнительных исследований показано, что эмболизация простатических артерий вызывает больше нежелательных явлений, чем ТУР ПЖ/открытая аденомэктомия (41,6 и 30,4%, p = 0,044). Примечательно, что частота ОЗМ была статистически значимо выше после эмболизации (9,4 и 2,0%, p = 0,006) [470]. Результаты несравнительных исследований свидетельствуют об улучшении показателя шкалы МИЭФ после эмболизации (взвешенное среднее различие 1,31, 95% ДИ 0,82–1,81).

Практические вопросы: для отбора пациентов обязательно требуется многопрофильный подход с участием урологов и интервенционных рентгенологов. Только урологи могут проводить обследование пациентов с СНМ с целью определить, подходит ли им инвазивное лечение. Метод остается технически сложным и должен выполняться рентген-хирургом с достаточным опытом, который прошел дополнительное обучение [469]. Эмболизация простатических артерий наиболее эффективна у пациентов с большим объемом ПЖ (> 80 см^3). Кроме того, необходимо определить критерии отбора пациентов с СНМ, у которых эмболизация будет эффективной. Отбор пациентов, у которых будет эффективна эмболизация простатических артерий, требует дальнейшего изучения. Необходимо получить результаты средне- и долгосрочного наблюдения и сравнительные данные с другими малоинвазивными методами. Опубликованные в настоящее время результаты по безопасности и эффективности эмболизации простатических артерий позволяют рекомендовать ее пациентам с СНМ умеренной/тяжелой степени при условии подробного информирования и наблюдения; по этой причине метод остается экспериментальным, несмотря на представленные рекомендации.

Резюме по данным литературы	**УД**
Эмболизация простатических артерий уступает по эффективности ТУР ПЖ в уменьшении выраженности симптомов и уродинамических показателей, включая $Q_{макс}$	1a
Эмболизация простатических артерий занимает больше времени, чем ТУР ПЖ, но имеет преимущество по объему кровопотери, длительности катетеризации и госпитализации	1b

Рекомендации	**СР**
Эмболизация простатических артерий* показана пациентам с СНМ умеренной/тяжелой степени, которые обращаются за малоинвазивным лечением и согласны с более низкими объективными показателями по сравнению с ТУР ПЖ	Слабая
Эмболизацию простатических артерий можно проводить только в центрах, в которых обследованием и наблюдением занимаются урологи, работающие в сотрудничестве с опытными интервенционными рентгенологами для отбора подходящих пациентов	Сильная

** Эмболизация простатических артерий остается экспериментальным методом лечения.*

5.4. Отбор пациентов

Выбор лечения зависит от результатов обследования, способности данного метода лечения изменить оцененные результаты, предпочтения пациента по поводу метода лечения и предполагаемые ожидания с точки зрения скорости начала действия препарата, эффективности, побочных эффектов, качества жизни и прогрессирования заболевания.

Методом первой линии обычно является поведенческая терапия с или без медикаментозного лечения. На рисунке 3 представлена диаграмма по выбору лечения на основании принципов доказательной медицины и характеристик пациентов. Хирургическое лечение обычно показано пациентам с повторной или рефрактерной задержкой мочи, парадоксальной ишурией, рецидивными ИМВП, камнями мочевого пузыря или дивертикулами, не купируемой консервативно макрогематурией, вызванной ДГПЖ/ДПО или гидронефрозом, вызванным увеличением ПЖ, с или без почечной недостаточности (абсолютные показания к операции, необходимо хирургическое лечение).

Кроме того, хирургическое лечение обычно необходимо при отсутствии адекватного улучшения СНМ или ООМ на фоне консервативной или медикаментозной терапии (относительные показания к операции). Выбор метода хирургического лечения зависит от объема ПЖ, сопутствующих заболеваний, возможности проведения анестезии, предпочтений пациента, приемлемости возможных осложнений, связанных с лечением, доступности хирургических методов и опыта хирурга в проведении определенных операций. Алгоритм выбора хирургического лечения на основании принципов доказательной медицины и характеристик пациента представлен на рис. 4.

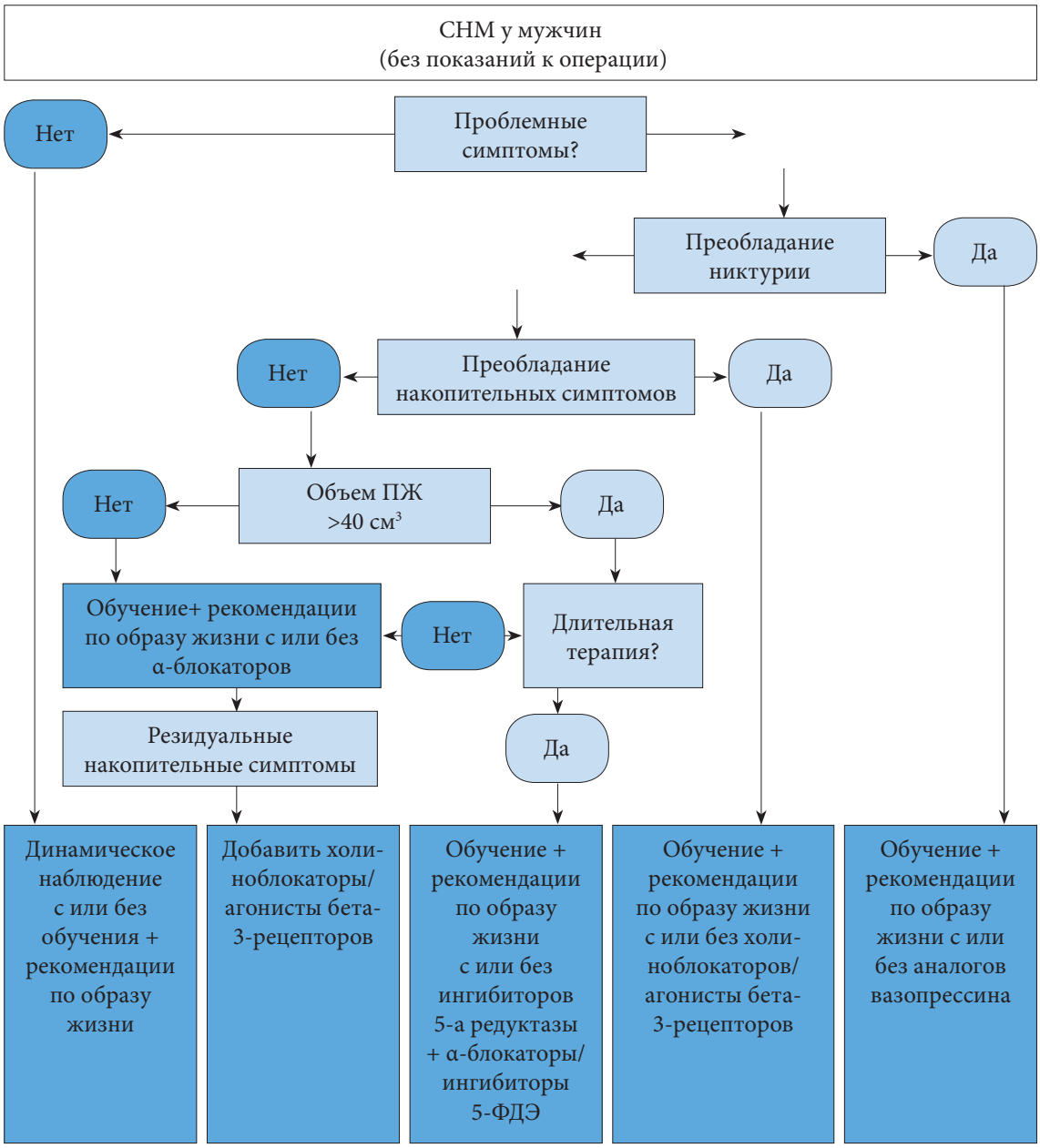
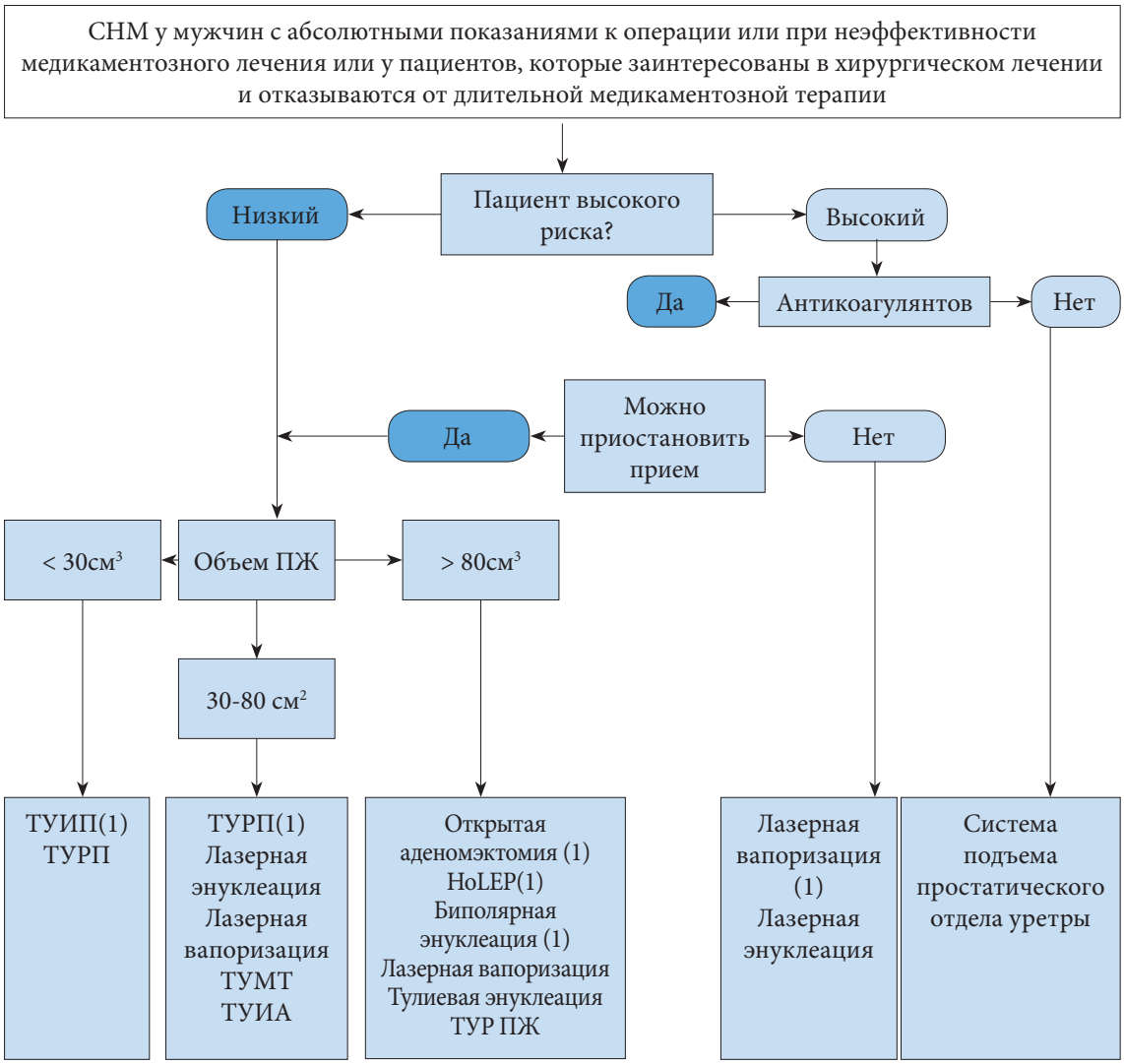


Рис. 3. Алгоритм медикаментозного и/или консервативного лечения СНМ у мужчин. Тактика лечения зависит от результатов первичного обследования. Обратите внимание, что предпочтения пациента могут повлиять на тактику лечения

Диаграмма стратифицирована по возможности проведения анестезии, сердечно-сосудистому риску и объему ПЖ



(1) Современный стандарт/метод первой линии. Представлены в алфавитном порядке

Лазерная вапоризация включает «зеленый», тулиевый и диодный лазер. Лазерная энуклеация включает гольмиевый и тулиевый лазер.

Рис. 4. Алгоритм лечения проблемных СНМ, устойчивых к консервативному/медикаментозному лечению, или при абсолютных показаниях к операции. Диаграмма стратифицирована по возможности проведения анестезии, сердечно-сосудистому риску и объему ПЖ

5.5. Лечение ноктурии у мужчин с симптомами нарушенного мочеиспускания

В данном разделе представлен систематический обзор терапии и подчеркивается необходимость анализа различных этиологических факторов. Кроме того, необходимо отметить широкий круг возможных причин ноктурии [470].

Ноктурия определяется как жалоба на просыпание с целью осуществить мочеиспускание [5]. Она отражает взаимосвязь между количеством мочи, выработанной в течение сна, и способностью мочевого пузыря накопить эту мочу. Ноктурия может развиваться как часть нарушения функции нижних мочевых путей, включая ГАМП и синдром хронической тазовой боли. Кроме того, ноктурия может возникать в сочетании с другими формами СНМ, например ИВО, но до сих пор неизвестно, имеется ли причинно-следственная связь или это просто одновременное развитие двух распространенных проблем. Важно, что ноктурия может иметь поведенческие и системные причины, не связанные с СНМ, или быть вызвана расстройствами сна (первичными или вторичными) (табл. 2). Различные причины часто сочетаются, и во всех случаях необходимо рассматривать каждую из них. Ноктурию следует относить к СНМ только в том случае, когда в ее развитие вносит вклад дисфункция нижних мочевых путей.

Таблица 2. Категории ноктурии

Категория	Диспропорциональное образование мочи (в любое время или во время сна)	Небольшой объем каждого мочеиспускания (в любое время или ночью)
Поведенческая	Неправильный прием жидкости	«Активация мочевого пузыря» вследствие вторичных нарушений сна
Системная	Выделение воды, солей и метаболитов	
Расстройства сна	Различное выделение воды и солей	«Активация мочевого пузыря» вследствие первичных нарушений сна
Нарушение функции нижних мочевых путей		Нарушение функции накопления и повышение чувствительности мочевого пузыря к наполнению

5.5.1. Диагностика

На рисунке 5 показан алгоритм диагностики:

1) оценка СНМ согласно рекомендациям. Необходимо определить выраженность отдельных СНМ и беспокойство, которое они вызывают, наряду с использованием специфических опросников при необходимости. Обязательно заполняются дневники мочевого пузыря;
2) проанализировать, влияют ли поведенческие факторы на баланс жидкости и сна;
3) проанализировать медицинский анамнез и препараты, включая прицельную оценку основных патологий, таких как почечная недостаточность, сахарный диабет, сердечная недостаточность и обструктивное апноэ во сне. Если системные факторы или расстройства имеют важное значение, показано дообследование у смежных специалистов (см. рис. 6). Это необходимо при неоптимальной коррекции заболевания или в случаях, когда симптомы и признаки свидетельствуют о недиагностированной проблеме.

5.5.2. Общесоматические заболевания и расстройства сна

Этиологические факторы ноктурии включают [471]:

1) нарушение накопительной функции мочевого пузыря;
2) 24-часовую (тотальную) полиурию (диурез > 40 мл/кг в течение 24 часов);
3) ночную полиурию (пропорция объема мочи в ночное время более 20% от суточного у лиц молодого возраста или 33% у лиц старше 65 лет [5]);
4) расстройства сна;
5) смешанная этиология.

Потенциально важные системные заболевания могут нарушать физиологический баланс жидкости, включая влияние на уровень свободной жидкости, солей, других веществ и онкотического давления плазмы; гормональную регуляцию (антидиуретический гормон (АДГ), натрийуретические пептиды), сердечно-сосудистую систему и вегетативный контроль; функцию почек; неврологическую регуляцию (циркадную регуляцию гипофиза) и иннервацию почек. Поскольку пациенты с ноктурией часто попадают к специалистам без выявления причины, уролог должен проанализировать возможные механизмы, ответственные за ноктурию, и направить больного к соответствующему специалисту. Таким образом, лечащему врачу-урологу необходимо оценивать пациентов с ноктурией в контексте привлечения смежных специалистов (табл. 3). Больным с ноктурией не следует проходить весь путь обследования по поводу дисфункции нижних мочевыводящих путей, кроме случаев, когда имеется подозрение на ее причинную связь с ноктурией, и для исключения системной патологии или расстройств сна.

Медицинское обследование (сбор анамнеза и физикальное исследование) пациентов с ноктурией, не вызывающей беспокойство, должно быть направлено на выявление системных заболеваний на ранней стадии, с возможностью ранней диагностики или коррекции лечения.

Важные, потенциально излечимые неурологические причины ноктурии среди прочих включают обструктивное апноэ во сне, застойную сердечную недостаточность, плохо контролируемый сахарный диабет и лекарственные препараты (диуретики или препараты лития).

Обследование проводится вне зависимости от того, имеется ли у пациента полиурия, СНМ, расстройства сна или их сочетание. Терапия зависит от беспокойства, которое она вызывает, но при ноктурии, не вызывающей беспокойства, необходимо оценивать дневники мочеиспускания (выделены пунктирной линией), в зависимости от данных анамнеза и клинического обследования, поскольку следует учитывать возможное наличие серьезных сопутствующих общесоматических заболеваний.

Рис. 5. Оценка ноктурии у мужчин с ненейрогенными расстройствами мочеиспускания

Таблица 3. Совместное лечение ноктурии с акцентом на необходимости лечения потенциально сложных пациентов с привлечением смежных специалистов для коррекции причинных факторов

Вклад урологических заболеваний	Совместное лечение	Вклад общесоматических заболеваний
Диагностика нарушения функции нижних мочевых путей • Урологическое обследование/оценка СНМ • Шкала оценки ноктурии • Дневник мочевого пузыря		**Диагностика состояний, вызывающих ночную полиурию** • Оценка диагностированной патологии • Скрининг на расстройства сна • Скрининг на возможные причины полиурии*

<table>
<tr><td>Консервативное лечение
Поведенческая терапия
• Рекомендации по приему жидкости/сну
• Препараты для лечения накопительных симптомов
• Препараты для лечения миктурических симптомов
• Периодическая стерильная катетеризация/катетеризация</td><td>Консервативное лечение
• Антидиуретические препараты
• Диуретики
• Препараты, улучшающие сон</td><td rowspan="2">Лечение
• Начало терапии новых заболеваний
• Оптимизация терапии диагностированных заболеваний
* Возможные причины полиурии
НЕФРОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
• Нарушение функции канальцев почки
• Тотальное нарушение функции почек
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
• Заболевания сердца
• сосудов
ЭНДОКРИННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
• Несахарный/сахарный диабет
• Изменение уровня гормонов, регулирующих диурез/натрийурез
НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
• Иннервация гипофиза и почек
• Вегетативная дисфункция
ЗАБОЛЕВАНИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ
• Обструктивное апноэ во сне
БИОХИМИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ
• Изменение онкотического давления крови</td></tr>
<tr><td>Интервенционная терапия
• Лечение рефрактерных накопительных СНМ
• Лечение рефрактерных миктурических СНМ</td><td></td></tr>
</table>

5.5.3. Лечение ноктурии

5.5.3.1. Антидиуретическая терапия

АДГ аргинин-вазопрессин играет ключевую роль в водном гомеостазе организма и контроле выработки мочи путем связывания с рецептором V2 в собирательных трубочках почек. Вазопрессин повышает реабсорбцию воды и осмолярность мочи, уменьшает выведение воды и сокращает общий объем мочи. Вазопрессин может применяться в терапии для изменения количества выводимой мочи, однако при этом он обладает сосудосуживающим/гипертензивным действием, обусловленным влиянием рецептора V1, и у него очень короткий период полувыведения, что делает этот гормон не подходящим для лечения ноктурии/ночной полиурии.

Десмопрессин – синтетический аналог вазопрессина, имеющий высокую аффинность с рецептором V2, обладающий антидиуретическими свойствами и не имеющий значимой аффинности к рецептору V1. В исследованиях оценивали эффективность десмопрессина для лечения ноктурии [472] с изучением специфических доз, титрации дозы, различных форм дозирования и вариантов пути введения. В большинстве исследований период наблюдения был коротким. Интерпретация результатов исследований затруднена вследствие ограничений, неточностей, неоднородности и несоответствия результатов.

В систематическом обзоре рандомизированных или квазирандомизированных исследований, посвященных ноктурии у мужчин, показано, что десмопрессин снижает количество ночных мочеиспусканий на -0,46 по сравнению с плацебо при краткосрочном наблюдении (до 3 месяцев); при промежуточном наблюдении (от 3 до 12 месяцев) у значительной пропорции пациентов изменение составило -0,85 без увеличения частоты серьезных нежелательных явлений [473].

По данным другого систематического обзора сравнительных исследований по ноктурии у мужчин в качестве основной жалобы и СНМ, включая ноктурию и ночную полиурию, терапия десмопрессином с титрацией дозы превосходила по эффективности плацебо в отношении частоты ночных мочеиспусканий и длительности нефрагментированного сна [470]. Нежелательные явления могут включать головную боль, гипонатриемию, бессонницу, сухость во рту, артериальную гипертензию, боль в животе, периферические отеки и тошноту. В трех исследованиях, включавших 530 мужчин, оценивали титрацию дозы десмопрессина. Результаты показали 7 серьезных нежелательных явлений (1,3%) и один летальный исход. Всего отмечалось 17 случаев гипонатриемии (3,2%) и 7 случаев артериальной гипертензии (1,3%). У 53 пациентов (10%) появилась головная боль, у 15 – тошнота (2,8%) [475]. Основное беспокойство вызывает гипонатриемия, особенно у пациентов старше 65 лет, поскольку может иметь угрожающий жизни характер. В ряде протоколов критерием включения был исходный уровень натрия более 130 ммоль/л. Необходимо оценивать уровень натрия исходно, после начала терапии, при титрации дозы и периодически на фоне терапии. Не рекомендуется назначать десмопрессин в группах высокого риска [470].

Эффективность десмопрессина в форме диспергируемых таблеток отдельно изучалась в 6 пилотных исследованиях CS41 и CS40 у пациентов с ноктурией [474, 475]. Почти у 87% включенных пациентов была ночная полиурия, а пропорция больных старше 65 лет составила примерно 48%. Первичными оцениваемыми критериями в обоих исследованиях были изменение количества эпизодов ноктурии по сравнению с исходным уровнем и снижение не менее чем на 33% среднего количества ночных мочеиспусканий по сравнению с исходным уровнем через 3 месяца терапии. Среднее изменение количества эпизодов ноктурии было более выраженным в группе десмопрессина в форме диспергируемых таблеток по сравнению с плацебо (различие: женщины – -0,3 (95% ДИ -0,5…-0,1); мужчины – -0,4 (95% ДИ -0,6…-0,2)). Кроме того, в группе десмопрессина в форме диспергируемых таблеток у большей пропорции пациентов количество эпизодов ноктурии снизилось на 33% (женщины: 78 и 62%; мужчины: 67 и 50%).

В анализе трех опубликованных плацебоконтролируемых исследований десмопрессина в форме диспергируемых таблеток при ноктурии показано, что клинически значимая гипонатриемия чаще встречается в возрасте > 65 лет, чем в возрасте < 65 лет, при всех дозировках, включая больных, получавших минимальную дозу десмопрессина (11% у мужчин старше 65 лет и 0% у мужчин младше 65 лет, получавших 5 мкг; 4% у женщин старше 65 лет и 2% у женщин младше 65 лет, получавших 25 мкг). Тяжелая гипонатриемия, определяемая как уровень натрия крови < 125 ммоль/л, встречалась редко, с общей частотой 2% (22/1431) [476].

Низкая доза десмопрессина в форме диспергируемых таблеток зарегистрирована в Европе, Канаде и Австралии для лечения пациентов с двумя и более эпизодами ноктурии. Доза зависит от пола: 50 мкг у мужчин и 25 мкг у женщин. Федеральная служба США по контролю над качеством лекарственных препаратов и пищевых продуктов (FDA) вначале не одобрила данный препарат, и причиной послужила неопределенная клиническая польза по сравнению с рисками. После повторной подачи заявки в FDA в июне 2018 г. десмопрессина ацетат в виде сублингвальных таблеток в дозе 50 мкг у мужчин и 25 мкг у женщин одобрен для лечения ноктурии, связанной с ночной полиурией у взрослых, с количеством ночных мочеиспусканий не менее 2, однако сделано предупреждение по поводу гипонатриемии.

Назальный спрей десмопрессина ацетата представляет собой форму десмопрессина с низкой дозой, которая отличается от других форм дозирования десмопрессина вследствие биодоступности и пути введения. Назальный спрей десмопрессина ацетата изучали в двух РКИ, включавших мужчин и женщин с ноктурией (более двух эпизодов за ночь) и средним возрастом 66 лет. Среднее преимущество перед плацебо было статистически значимым, но низким, -0,3 и -0,2 для 1,5 и 0,75 мкг десмопрессина ацетата соответственно. Пропорция пациентов с уменьшением количества ночных мочеиспусканий более чем на 50% составила 48,5 и 37,9% соответственно по сравнению с 30% в группе плацебо [477]. Частота нежелательных явлений была относительно низкой, а риск гипонатриемии составил 1,2 и 0,9% для 1,5 и 0,75 мкг десмопрессина ацетата соответственно. Назальный спрей десмопрессина ацетата одобрен FDA в 2017 г. для лечения ноктурии, связанной с ночной полиурией, но не зарегистрирован в Европе.

Практические вопросы

Перед назначением десмопрессина у мужчин с ноктурией, связанной с ночной полиурией, необходимо провести полное медицинское обследование для исключения возможных неурологических причин, включая апноэ во сне. Поскольку оптимальная доза для разных пациентов различается, у мужчин в возрасте < 65 лет лечение десмопрессином нужно начинать с низкой дозы (0,1 мг/сут) с постепенным повышением дозы каждую неделю до дозы 0,4 мг/сут для достижения максимальной эффективности. Десмопрессин необходимо принимать 1 раз в сутки перед сном. Пациенты должны исключить прием жидкости минимум за час до применения десмопрессина и на 8 часов после него. Пациентам старше 65 лет можно назначать десмопрессин в низких дозах. Его не следует назначать, если уровень натрия крови ниже нормы. Во всех случаях необходимо регулярно измерять уровень натрия. Следует проявлять осторожность при назначении низких доз десмопрессина в группах пациентов, недостаточно изученных в исследованиях (например, старше 75 лет), у которых повышен риск гипонатриемии.

5.5.3.2. Препараты для лечения дисфункции нижних мочевых путей

Если выявляется нарушение функции нижних мочевых путей и оно считается причинным фактором ноктурии, показаны препараты для устранения накопительных (и миктурических) симптомов. Эти препараты, как правило, оказывают небольшой эффект при лечении ноктурии, или он не превосходит плацебо. Доступные препараты включают селективные α1-блокаторы [478], антимуска-

риновые препараты [479–481], ингибиторы 5-АР [482] и ингибиторы ФДЭ-5 типа [483]. Однако эффект этих препаратов при лечении ноктурии, как правило, небольшой или статистически значимо не отличается от плацебо [470]. Данные по препаратам для лечения ГАМП (холиноблокаторы, бета-3-агонисты) получены в основном в исследованиях с преобладанием женщин. В литературе не опубликовано исследований, в которых бы прицельно изучали влияние препаратов для лечения ГАМП на ноктурию у мужчин [470]. Преимущество комбинированной терапии остается противоречивым.

5.5.3.3. Другие препараты

Препараты для улучшения сна [484], диуретики [485], нестероидные противовоспалительные препараты [486] и фитотерапия [487] могут быть эффективны или повышают качество жизни [470]. Эти препараты, как правило, имеют небольшой эффект при лечении ноктурии, или он не превосходит плацебо. Хотя для ряда препаратов показан более выраженный ответ, отсутствуют подтверждающие результаты крупных РКИ. Препараты для улучшения сна не уменьшают частоту мочеиспусканий в ночное время, но помогают пациентам вернуться ко сну.

Резюме по данным литературы	**УД**
Ни в одном из исследований не оценивали патофизиологически направленную терапию	4
К настоящему времени не проводилось хорошо спланированных клинических исследований поведенческой терапии в качестве первой линии лечения	4
Антидиуретическая терапия уменьшает частоту мочеиспусканий у мужчин с исходным количеством ночных мочеиспусканий ≥ 2	1b
У пациентов старше 65 лет повышен риск развития гипонатриемии на фоне антидиуретической терапии	1b
Антидиуретическая терапия повышает длительность нефрагментированного сна	1b
α1-блокаторы повышают длительность нефрагментированного сна и уменьшают количество ночных мочеиспусканий, однако этот эффект, как правило, имеет пограничное клиническое значение	2
Холиноблокаторы уменьшают ургентность в ночное время, но оказывают небольшое или незначимое влияние на количество ночных мочеиспусканий	2
Холиноблокаторы чаще вызывают сухость во рту, чем плацебо	2
Ингибиторы 5-АР уменьшают выраженность ноктурии у мужчин с исходным количеством ночных мочеиспусканий ≥ 2	2
При ноктурии, связанной с ночной полиурией, можно попробовать прием диуретиков по времени. При этом необходимо определять уровень натрия исходно и на фоне терапии для исключения гипонатриемии	1b

Рекомендации	**СР**
Лечение должно быть направлено на причинные факторы, которые могут быть поведенческими, связанными с системным(и) заболеванием(ями), нарушением функции нижних мочевых путей или их сочетанием	Слабая
Следует обсуждать изменение образа жизни для уменьшения объема мочи в ночное время, числа эпизодов ноктурии и улучшения качества сна	Слабая
У мужчин в возрасте до 65 лет для лечения ноктурии, вызванной ночной полиурией, можно использовать десмопрессин	Сильная
Мужчинам в возрасте старше 65 лет с двумя и более эпизодами ноктурии, вызванной ночной полиурией, показан десмопрессин в низкой дозе	Слабая
Скрининг гипонатриемии проводится исходно, на 3-й, 7-й дни и через месяц после начала терапии, с периодической оценкой в дальнейшем. У пациентов старше 65 лет и больных с повышенным риском гипонатриемии необходимо измерять уровень натрия с более частыми интервалами	Сильная
Необходимо обсуждать с пациентами возможную клиническую эффективность и риски, связанные с приемом десмопрессина, особенно при возрасте > 65 лет	Сильная
α1-блокаторы показаны мужчинам с ноктурией, связанной с СНМ	Слабая
Антимускариновые препараты показаны мужчинам с ноктурией, связанной с ГАМП	Слабая
Мужчинам с ноктурией, СНМ умеренной/тяжелой степени и увеличенным объемом ПЖ (> 40 см3) показаны ингибиторы 5-АР	Слабая
Ингибиторы ФДЭ-5 не показаны для лечения ноктурии	Слабая

6. Наблюдение

6.1. Динамическое наблюдение (поведенческая терапия)

Пациентам, которые выбирают ДН, необходимо проходить обследование через 6 месяцев и затем каждый год при условии, что у них не наступает ухудшения состояния и не появляется абсолютных показаний к хирургическому лечению. В период наблюдения рекомендуется отслеживать у них показатели IPSS, выполнять урофлоуметрию и измерять ООМ.

6.2. Медикаментозное лечение

Пациентам, получающим α-блокаторы, антагонисты мускариновых рецепторов, ингибиторы ФДЭ-5 или комбинацию α-блокаторов и ингибиторов 5-АР или антагонистов мускариновых рецепторов, необходимо проходить обследование через 4–6 недель после начала приема препаратов для оценки эффективности лечения. Если у пациента наблюдается улучшение симптомов при отсутствии побочных эффектов, медикаментозное лечение можно продолжать. Далее рекомендуется проводить обследование через 6 месяцев после лечения и затем каждый год при условии, что не наступает ухудшения симптомов и не возникает абсолютных показаний к хирургическому лечению. При плановых посещениях врача рекомендуется выполнить оценку показателя IPSS, провести урофлоуметрию и измерить ООМ. Для оценки ответа на лечение у пациентов с преобладанием накопительных симптомов или ночной полиурией используют дневники мочеиспускания или дневники мочевого пузыря.

При терапии ингибиторами 5-АР необходимо проходить обследование через 12 недель и спустя 6 месяцев для оценки эффективности лечения и определения побочных эффектов. При плановых посещениях врача рекомендуется выполнить оценку показателя IPSS, провести урофлоуметрию и измерить ООМ. Пациентам, принимающим ингибиторы 5-АР, необходимо регулярно проводить анализ ПСА при ожидаемой продолжительности жизни > 10 лет, если выявление рака ПЖ повлияет на тактику ведения. Через 6 месяцев следует определить новый исходный уровень ПСА и в последующем оценивать любое его подтвержденное увеличение.

У пациентов, принимающих десмопрессин, необходимо измерять уровень натрия на 3-й, 7-й дни и через месяц после начала терапии, с периодической оценкой в дальнейшем. Если уровень натрия остается нормальным, далее можно определять его каждые 3 месяца. У пациентов старше 65 лет и больных с повышенным риском гипонатриемии необходимо измерять уровень натрия с более частыми интервалами. При последующих посещениях врача рекомендуется определить уровень натрия и заполнить дневник мочеиспускания. После увеличения дозы препарата используется аналогичная схема наблюдения.

6.3. Хирургическое лечение

Пациенты, перенесшие операцию на ПЖ, должны наблюдаться у врача в течение 4–6 недель после удаления катетера. Это позволит оценить ответ на проведенное лечение и осложнения. В том случае, если у больного отмечается снижение выраженности симптомов при отсутствии осложнений, последующее наблюдение не требуется. Через 4–6 недель при посещении врача необходимо выполнить оценку показателя IPSS, провести урофлоуметрию и измерить ООМ.

Резюме по данным литературы	УД
Наблюдение после всех методов консервативного, медикаментозного или оперативного лечения основано на эмпирических данных или теоретических заключениях, но не на научно обоснованных исследованиях	4

Рекомендации	СР
Наблюдение показано всем пациентам после консервативного, медикаментозного или хирургического лечения	Слабая
Интервалы наблюдения и обследования зависят от метода лечения	Слабая

7. Литература (представлена в конце издания)

8. Конфликт интересов

Все члены рабочей группы ЕАУ по ненейрогенным симптомам нарушения мочеиспускания предоставили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация доступна на сайте Европейской

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

9. Информация по цитированию

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

Ссылка на полную версию рекомендаций оформляется следующим образом:
EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress, Amsterdam, the Netherlands, 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.

Если требуется издатель и/или местоположение:
EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/

Ссылки на отдельные рекомендации оформляются следующим образом:
Имена авторов. Название источника. Тип публикации. ISBN. Издатель и его местоположение, год.

Клинические рекомендации по недержанию мочи

F.C. Burkhard (руководитель), J.L.H.R. Bosch, F. Cruz, G.E. Lemack, A.K. Nambiar, N. Thiruchelvam, A. Tubaro

Помощники в составлении рекомендаций: D. Ambühl, D.A. Bedretdinova, F. Farag, R. Lombardo, M.P. Schneider

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: Г.Р. Касян, З.К. Гаджиева

© Европейская ассоциация урологов, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ 9

1.1. Введение 9

1.2. Цели и задачи 9

1.2.1. Пожилые люди 9

1.3. Состав рабочей группы 10

1.4. Доступные публикации 10

1.5. История публикаций 10

1.5.1. Резюме по изменениям 10

2. МЕТОДЫ 12

2.1. Введение 12

2.2. Пересмотр 12

2.3. Будущие цели 12

3. ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ 12

3.1. Анамнез и физикальное исследование 12

3.2. Опросники пациентов 13

3.2.1. Вопросы 13

3.2.2. Данные литературы 13

3.2.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по опросникам 14

3.3. Дневники мочеиспускания 15

3.3.1. Вопрос 15

3.3.2. Данные литературы 15

3.3.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по дневникам мочеиспускания 15

3.4. Общий анализ мочи и инфекция мочевыводящих путей 15

3.4.1. Вопросы 15

3.4.2. Данные литературы 16

3.4.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по общему анализу мочи 16

3.5. Объем остаточной мочи 16

3.5.1. Вопрос 16

3.5.2. Данные литературы 16

3.5.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по объему остаточной мочи 17

3.6. Комплексное уродинамическое исследование 17

3.6.1. Вопрос 17

3.6.2. Данные литературы 17

3.6.2.1. Вариабельность 17

3.6.2.2. Диагностическая точность 17

3.6.2.3. Вопрос 17

3.6.2.4. Данные литературы 18

3.6.2.5. Вопрос 18

3.6.2.6. Данные литературы 18

3.6.2.7. Вопрос 18

3.6.2.8. Данные литературы 18

3.6.2.9. Вопрос 18

3.6.2.10. Данные литературы 18

3.6.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по комплексному уродинамическому исследованию 19

3.6.4. Направление дальнейших исследований 19

3.7. Прокладочный тест 19
3.7.1. Вопросы 19
3.7.2. Данные литературы 20
3.7.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по прокладочному тесту 20
3.7.4. Направление дальнейших исследований 20
3.8. Методы визуализации 20
3.8.1. Вопросы 20
3.8.2. Данные литературы 21
3.8.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по визуализации 21
3.8.4. Направление дальнейших исследований 21
4. ЛЕЧЕНИЕ НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ 21
4.1. Консервативное лечение 21
4.1.1. Простые клинические мероприятия 22
4.1.1.1. Сопутствующие заболевания/когнитивные расстройства 22
4.1.1.1.1. Вопрос 22
4.1.1.1.2. Данные литературы 22
4.1.1.1.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по сопутствующей патологии 22
4.1.1.2. Коррекция приема других препаратов (не для лечения недержания мочи) 22
4.1.1.2.1. Вопрос 22
4.1.1.2.2. Данные литературы 23
4.1.1.2.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по коррекции приема других препаратов 23
4.1.1.3. Запоры 23
4.1.1.3.1. Вопрос 23
4.1.1.3.2. Данные литературы 23
4.1.1.3.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению запоров 23
4.1.1.3.4. Направление дальнейших исследований 23
4.1.1.4. Устройства для сбора мочи 23
4.1.1.4.1. Вопрос 24
4.1.1.4.2. Данные литературы 24
4.1.1.4.3. Вопрос 24
4.1.1.4.4. Данные литературы 24
4.1.1.4.5. Вопрос 24
4.1.1.4.6. Данные литературы 24
4.1.1.4.7. Вопрос 25
4.1.1.4.8. Данные литературы 25
4.1.1.4.9. Резюме по данным литературы и рекомендации по устройствам для сбора мочи 25
4.1.1.4.10. Направление дальнейших исследований 25
4.1.2. Модификация образа жизни 25
4.1.2.1. Снижение потребления кофеина 25
4.1.2.1.1. Вопрос 25
4.1.2.1.2. Данные литературы 25
4.1.2.1.3. Резюме по данным литературы по приему кофеина 26
4.1.2.2. Физическая активность 26
4.1.2.2.1. Вопрос 26
4.1.2.2.2. Данные литературы 26
4.1.2.2.3. Резюме по данным литературы по физическим упражнениям 26
4.1.2.3. Потребление жидкости 26
4.1.2.3.1. Вопрос 27
4.1.2.3.2. Данные литературы 27

4.1.2.3.3. Резюме по данным литературы по потреблению жидкости 27
4.1.2.4. Ожирение и снижение веса 27
4.1.2.4.1. Вопрос 27
4.1.2.4.2. Данные литературы 27
4.1.2.4.3. Резюме по данным литературы по ожирению и снижению веса 28
4.1.2.5. Курение 28
4.1.2.5.1. Вопрос 28
4.1.2.5.2. Данные литературы 28
4.1.2.5.3. Резюме по данным литературы по отказу от курения 28
4.1.2.6. Рекомендации по изменению образа жизни 28
4.1.2.7. Направление дальнейших исследований 28
4.1.3. Поведенческая терапия и физиотерапия 28
4.1.3.1. Мочеиспускание по времени 29
4.1.3.2. Тренировка мочевого пузыря 29
4.1.3.2.1. Вопросы 29
4.1.3.2.2. Данные литературы 29
4.1.3.2.3. Резюме по данным литературы по тренировке мочевого пузыря 30
4.1.3.3. Тренировка мышц тазового дна 30
4.1.3.3.1. Вопрос 30
4.1.3.3.2. Данные литературы 30
4.1.3.3.3. Эффективность тренировки мышц тазового дна при стрессовом, ургентном и смешанном недержании мочи у женщин 30
4.1.3.3.4. Тренировка мышц тазового дна у пожилых пациентов 31
4.1.3.3.5. Тренировка мышц тазового дна и радикальная простатэктомия 31
4.1.3.3.6. Резюме по данным литературы по тренировке мышц тазового дна 32
4.1.3.3.7. Электростимуляция 32
4.1.3.3.8. Вопрос 32
4.1.3.3.9. Данные литературы 32
4.1.3.3.10. Резюме по данным литературы по электрической стимуляции 33
4.1.3.4. Стимуляция заднего большеберцового нерва 33
4.1.3.4.1. Вопрос 33
4.1.3.4.2. Данные литературы 33
4.1.3.4.3. Резюме по данным литературы по стимуляции заднего большеберцового нерва 33
4.1.3.5. Рекомендации по поведенческой и физиотерапии 34
4.1.4. Консервативная терапия при смешанном недержании мочи 34
4.1.4.1. Вопрос 34
4.1.4.2. Данные литературы 34
4.1.4.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по консервативной терапии смешанного недержания мочи 34
4.2. Фармакологическое лечение 35
4.2.1. Антимускариновые препараты 35
4.2.1.1. Вопрос 35
4.2.1.2. Данные литературы 35
4.2.1.2.1. Дарифенацин 36
4.2.1.2.2. Оксибутинин в трансдермальной форме 36
4.2.2. Сравнение антимускариновых препаратов 37
4.2.2.1. Вопрос 37
4.2.2.2. Данные литературы 37

4.2.2.3. Резюме по данным литературы по антимускариновым препаратам 37
4.2.3. Антимускариновые препараты и нелекарственная терапия 38
4.2.3.1. Вопрос 38
4.2.3.2. Данные литературы 38
4.2.3.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по антимускариновым препаратам 38
4.2.4 Антимускариновые препараты: приверженность к лечению и постоянство приема 38
4.2.4.1. Вопрос 38
4.2.4.2. Данные литературы 39
4.2.4.3. Резюме по данным литературы по приверженности к терапии антимускариновыми препаратами 39
4.2.5. Мирабегрон 39
4.2.5.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по мирабегрону 40
4.2.6. Антимускариновые препараты, пожилые пациенты и когнитивные функции 40
4.2.6.1. Вопрос 40
4.2.6.2. Данные литературы 40
4.2.6.2.1. Оксибутинин 41
4.2.6.2.2. Солифенацин 41
4.2.6.2.3. Толтеродин 41
4.2.6.2.4. Дарифенацин 41
4.2.6.2.5. Троспия хлорид 41
4.2.6.2.6. Фезотеродин 41
4.2.6.2.7. Препараты для лечения стрессового недержания мочи у пожилых пациентов 42
4.2.6.2.8. Мирабегрон 42
4.2.6.2.9. Применимость данных к общей популяции пожилых пациентов 42
4.2.6.2.10. Антихолинергическая нагрузка 42
4.2.6.2.11. Вопрос 42
4.2.6.2.12. Данные литературы 42
4.2.6.3. Резюме по данным литературы и дополнительные рекомендации по применению антихолинергических препаратов у пожилых пациентов 42
4.2.6.4. Направление дальнейших исследований 43
4.2.7. Препараты для лечения стрессового недержания мочи 43
4.2.7.1. Вопросы 43
4.2.7.2. Данные литературы 43
4.2.7.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по препаратам для лечения стрессового недержания мочи 43
4.2.8. Эстрогены 44
4.2.8.1. Вопросы 44
4.2.8.2. Данные литературы 44
4.2.8.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по терапии эстрогенами 45
4.2.9. Десмопрессин 45
4.2.9.1. Вопросы 45
4.2.9.2. Данные литературы 45
4.2.9.2.1. Уменьшение выраженности недержания мочи 45
4.2.9.2.2. Мониторинг гипонатриемии 45
4.2.9.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по десмопрессину 45
4.2.10. Лекарственная терапия при смешанном недержании мочи 46
4.2.10.1. Вопрос 46
4.2.10.2. Данные литературы 46
4.2.10.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по лекарственной терапии смешанного недержания мочи 46

4.3. Хирургическое лечение 46
4.3.1. Женщины с неосложненным стрессовым недержанием мочи 47
4.3.1.1. Синтетические слинги 47
4.3.1.1.1. Вопросы 47
4.3.1.1.2. Данные литературы 48
4.3.1.2. Регулируемые слинги 50
4.3.1.2.1. Вопросы 50
4.3.1.2.2. Данные литературы 50
4.3.1.3. Слинги одного разреза 50
4.3.1.3.2. Данные литературы 50
4.3.1.3.3. Резюме по данным литературы по мидуретральным слингам 51
4.3.1.4. Открытое и лапароскопическое лечение стрессового недержания мочи у женщин 52
4.3.1.4.1. Вопрос 52
4.3.1.4.2. Данные литературы 52
4.3.1.4.3. Резюме по данным литературы по открытому и лапароскопическому лечению стрессового недержания мочи 53
4.3.1.5. Объемообразующие вещества 53
4.3.1.5.1. Вопрос 53
4.3.1.5.2. Данные литературы 54
4.3.1.5.3. Резюме по данным литературы по объемообразующим веществам 54
4.3.1.6. Рекомендации по хирургическому лечению неосложненного стрессового недержания мочи у женщин 55
4.3.2. Осложненное стрессовое недержание мочи у женщин 55
4.3.2.1. Кольпосуспензия или установка слинга после неэффективного хирургического лечения 55
4.3.2.1.1. Вопрос 55
4.3.2.1.2. Данные литературы 55
4.3.2.1.3. Резюме по данным литературы по кольпосуспензии или слингам в случае рецидива стрессового недержания мочи после хирургического лечения 56
4.3.2.2. Наружные компрессионные устройства 56
4.3.2.2.1. Вопросы 57
4.3.2.2.2. Данные литературы 57
4.3.2.2.3. Резюме по данным литературы по наружным компрессионным устройствам 57
4.3.3. Женщины со стрессовым недержанием мочи и пролапсом ОМТ 58
4.3.3.1. Вопросы 58
4.3.3.2. Данные литературы 58
4.3.3.3. Резюме по данным литературы по лечению женщин со стрессовым недержанием мочи и пролапсом органов малого таза 60
4.3.3.4. Рекомендации по лечению женщин со стрессовым недержанием мочи и пролапсом органов малого таза 60
4.3.4. Дивертикулы уретры 61
4.3.4.1. Вопрос 61
4.3.4.2. Данные литературы 61
4.3.4.3. Вопрос 61
4.3.4.4. Хирургическое лечение 61

4.3.5. Стрессовое недержание мочи у мужчин 61
4.3.5.1. Лекарственная терапия 61
4.3.5.1.1. Резюме по данным литературы по лекарственной терапии стрессового недержания мочи у мужчин 62

4.3.5.2. Объемообразующие вещества у мужчин 62
4.3.5.2.1. Вопрос 62
4.3.5.2.2. Данные литературы 62
4.3.5.2.3. Резюме по данным литературы по использованию объемообразующих веществ у мужчин 62
4.3.5.3. Фиксированные мужские слинги 62
4.3.5.3.1. Вопрос 63
4.3.5.3.2. Данные литературы 63
4.3.5.3.3. Резюме по данным литературы по фиксированным мужским слингам 63
4.3.5.4. Регулируемые мужские слинги 63
4.3.5.4.1. Вопрос 63
4.3.5.4.2. Данные литературы 63
4.3.5.4.3. Резюме по данным литературы по регулируемым мужским слингам 64
4.3.5.5. Компрессионные устройства для мужчин 64
4.3.5.5.1. Вопрос 64
4.3.5.5.2. Данные литературы 64
4.3.5.5.3. Резюме по данным литературы по компрессионным устройствам для мужчин 65
4.3.5.6. Рекомендации по лечению стрессового недержания мочи у мужчин 66
4.3.6. Хирургическое лечение резистентной гиперактивности детрузора 66
4.3.6.1. Введение ботулинического токсина типа А в стенку мочевого пузыря 66
4.3.6.1.1. Вопрос 66
4.3.6.1.2. Данные литературы 66
4.3.6.1.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по введению ботулотоксина типа А в стенку мочевого пузыря 67
4.3.6.2. Стимуляция крестцового нерва (нейромодуляция) 67
4.3.6.2.1. Вопрос 67
4.3.6.2.2. Данные литературы 68
4.3.6.2.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по сакральной нейромодуляции 68
4.3.6.3. Цистопластика/деривация мочи 69
4.3.6.3.1. Аугментационная цистопластика 69
4.3.6.3.2. Миэктомия детрузора (аутоаугментация мочевого пузыря) 70
4.3.6.3.3. Деривация мочи 70
4.3.6.3.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по цистопластике/деривации мочи 70
4.3.7. Хирургическое лечение пациентов со смешанным недержанием мочи 70
4.3.7.1. Вопрос 70
4.3.7.2. Данные литературы 71
4.3.7.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по хирургическому лечению пациентов со смешанным недержанием мочи 71
4.3.7.4. Направление дальнейших исследований 72
4.3.8. Хирургическое лечение недержания мочи у пожилых пациентов 72
4.3.8.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по хирургическому лечению недержания мочи у пожилых пациентов 72

ПРИЛОЖЕНИЕ А: МОЧЕПОЛОВЫЕ СВИЩИ (НЕАКУШЕРСКАЯ ПАТОЛОГИЯ) 75

А.1. Введение 75

А.2. Диагностика свищей 75

A.3. Лечение пузырно-влагалищных свищей 75
A.3.1. Консервативное лечение 75
A.3.2. Хирургическое лечение 75
A.3.2.1. Хирургические доступы 75
A.4. Лечение постлучевых свищей 76
A.5. Лечение мочеточниковых свищей 76
A.6. Лечение уретровлагалищных свищей 77
A.6.1. Диагностика 77
A.6.2. Хирургическое лечение 77
A.6.2.1. Влагалищный доступ 77
A.6.2.2. Абдоминальный доступ 78
A.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению уретровлагалищных свищей 78
5. ЛИТЕРАТУРА (представлена в конце издания) 80
6. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ 80
7. ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ 80

1. Введение

1.1. Введение

Недержание мочи представляет собой очень распространенную жалобу во всех странах мира. Оно вызывает сильный стресс и смущение, наряду со значительными расходами для пациентов и общества. Показатели встречаемости варьируют в зависимости от критериев определения и исследуемой популяции. К настоящему времени достигнут однозначный консенсус по важности этой проблемы в отношении страдания пациентов и экономических расходов.

1.2. Цели и задачи

Настоящие рекомендации рабочей группы Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) по недержанию мочи написаны многопрофильной командой преимущественно для урологов, но, возможно, они будут необходимы и другим специалистам. Цель рекомендаций состоит в создании рационального практического руководства по клинической проблеме недержания мочи, а не в составлении описательного обзора. Поскольку такой обзор был подготовлен Международной консультативной группой по недержанию [1] и другими авторами, в настоящих рекомендациях ЕАУ не описываются причины, базовые знания, эпидемиология и физиология недержания мочи. Эти рекомендации полностью направлены на обследование и лечение с акцентом на клинической практике. В настоящих рекомендациях также не приводятся данные по пациентам с недержанием мочи, вызванным неврологическими заболеваниями, или у детей, поскольку эти темы входят в другие разделы рекомендаций ЕАУ [2, 3].

В настоящих рекомендациях представлено:

- четкий алгоритм по основным клиническим проблемам, который станет основой для определения тактики ведения пациента, а также планирования и разработки клинической службы;
- краткий, но авторитетный обзор современных данных по клиническим вопросам, дополненный ссылками на оригинальные источники;
- четкое руководство по тому, что делать и чего не делать в большинстве клинических ситуаций. Рекомендации будут особенно полезны в тех областях, в которых мало данных высокого качества или они отсутствуют.

В настоящем издании рабочая группа продолжила акцентировать внимание преимущественно на лечении «стандартного» пациента. Рабочая группа ссылается в некоторых местах на «осложненное недержание мочи», под которым мы подразумеваем пациентов с сопутствующими заболеваниями, операциями по поводу недержания мочи, лучевой терапией в анамнезе и сопутствующим пролапсом органов малого таза (ОМТ). В приложении приведены рекомендации по свищам неакушерской этиологии. В рекомендациях не освещается проблема профилактики недержания мочи. При систематическом обзоре не найдено исследований, посвященных ночному недержанию мочи. По нашему мнению, в дальнейших исследованиях необходимо изучать ночное недержание мочи.

1.2.1. Пожилые люди

Рабочая группа приняла решение включить в каждый раздел отдельные полноценные рекомендации по пожилым людям, поскольку они заслуживают особого внимания по различным причинам. Физиологические изменения при естественном процессе старения означают, что все типы недержания мочи с возрастом встречаются чаще. Недержание мочи может сочетаться с другими заболеваниями, ограниченной подвижностью и нарушением сознания и требовать специфических мероприятий, например помощи в посещении туалета.

Ожидания пожилых пациентов по обследованию и лечению иногда необходимо модифицировать в соответствии с клинической ситуацией, необходимостью и предпочтениями, принимая во внимание в некоторых случаях получение добровольного согласия. Когда уролог занимается лечением ослабленных пожилых пациентов с недержанием мочи, рекомендуется привлекать других специалистов, включая геронтологов.

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

1.3. Состав рабочей группы

Рабочая группа ЕАУ по недержанию мочи состоит из многопрофильной команды экспертов, включая урологов, гинеколога и физиотерапевта. Все эксперты, которые принимали участие в создании документа, направили заявление о возможном конфликте интересов, которое можно посмотреть на сайте ЕАУ: http://www.uroweb.org/ guideline/urinary-incontinence.

1.4. Доступные публикации

Доступны краткие рекомендации как в печатном виде, так и в различных версиях для мобильных устройств на базе iOS и Android. Это сокращенные версии, которые требуют обращения к полному тексту рекомендаций. В журнале European Urology опубликованы две научные статьи [4, 5]. Все документы доступны на сайте ЕАУ: http://www.uroweb.org/guideline/urinary-incontinence.

1.5. История публикаций

ЕАУ опубликовала первые рекомендации по недержанию мочи в 2001 г. В рекомендациях 2020 г. полностью обновлен раздел 4.3 «Хирургическое лечение».

1.5.1. Резюме по изменениям

В следующих разделах изменены резюме по данным литературы и рекомендации:

4.2.6.3. Резюме по данным литературы и дополнительные рекомендации по применению антихолинергических препаратов у пожилых пациентов

Рекомендации	**СР**
С осторожностью назначайте антимускариновые препараты на длительное время пожилым лицам с когнитивной дисфункцией или риском ее развития	Сильная

4.3.1.6. Рекомендации по хирургическому лечению неосложненного стрессового недержания мочи у женщин

Рекомендации по хирургическому лечению неосложненного стрессового недержания мочи у женщин	**СР**
Информируйте женщин о том, что трансобтураторный доступ установки связан с более высоким риском хронической боли в паховой области, чем позадилонный доступ	Сильная
Информируйте женщин о возможном влиянии влагалищных операций на сексуальную функцию, которое, как правило, положительное	Слабая
Объемообразующие препараты показаны женщинам со стрессовым недержанием мочи, которым необходима малотравматичная операция и которые понимают возможную необходимость повторного введения и отсутствие данных по отдаленной эффективности	Сильная

4.3.1.3.3. Резюме по данным литературы по мидуретральным слингам

Резюме по данным литературы	**УД**
Эффективность синтетических слингов, установленных трансобтураторным или позадилонным доступом, через 5 лет наблюдения, по данным, описываемым пациентами, эквивалентна	1a
Синтетические слинги TVT имеют более высокие показатели объективного устранения недержания мочи через 8 лет	1b
При отдаленном наблюдении эффективность операции TVT сохраняется в течение 17 лет	2b
Трансобтураторный доступ установки связан с более высоким риском хронической боли в паховой области, чем позадилонный доступ	1a
При анализе отдаленных результатов (до 9 лет) не выявлено различий в эффективности слингов, установленных в направлении от кожи к влагалищу или от влагалища к коже	2a
Направление установки слинга сверху вниз при позадилонном доступе связано с более высоким риском появления СНМ в послеоперационном периоде	1b
Хирургическое лечение недержания мочи эффективно у женщин пожилого возраста (≥ 65 лет)	2a
У женщин с ожирением операции для коррекции стрессового недержания мочи эффективны, хотя показатели могут быть ниже	2b
Слинги одного разреза лучше влияют на сексуальную функцию, чем стандартные слинги	1a

NB: Большинство данных по слингам одного разреза получено в исследованиях по стабилизирующим поддерживающим петлям (TVTS), и, хотя их больше не используют, они по-прежнему работают у многих женщин.

4.3.1.4.3. Резюме по данным литературы по открытому и лапароскопическому лечению стрессового недержания мочи

Резюме по данным литературы	**УД**
После лапароскопической кольпосуспензии меньше срок госпитализации и она более экономически целесообразна, чем открытая кольпосуспензия	1a

4.3.1.5.3. Резюме по данным литературы по объемообразующим веществам

Резюме по данным литературы	**УД**
Периуретральное введение объемообразующих веществ позволяет уменьшить выраженность и устранить стрессовое недержание мочи у женщин при краткосрочном наблюдении (до 12 месяцев)	1b
При использовании в качестве объемообразующих веществ аутологичного жира и гиалуроновой кислоты чаще развиваются осложнения	1a
Периуретральный доступ связан с более высоким риском задержки мочи по сравнению с трансуретральным доступом	2b

4.3.2.1.3. Резюме по данным литературы по кольпосуспензии или слингам в случае рецидива стрессового недержания мочи после хирургического лечения

Резюме по данным литературы	**УД**
Операции TVT и TOT одинаково эффективны при рецидиве стрессового недержания мочи	1a
Кольпосуспензия по Берчу дает сопоставимые с TVT показатели субъективного или объективного устранения недержания мочи	1b

4.3.3.4. Рекомендации по лечению женщин со стрессовым недержанием мочи и пролапсом органов малого таза

Рекомендации для женщин с симптоматическим пролапсом ОМТ и симптоматическим или скрытым стрессовым недержанием мочи	**СР**
Предупреждайте женщин о более низком риске осложнений при коррекции только пролапса по сравнению с комбинированным лечением, но также о риске усиления недержания мочи	Сильная

4.3.5.1.1. Резюме по данным литературы по лекарственной терапии стрессового недержания мочи у мужчин

Резюме по данным литературы	**УД**
Дулоксетин в виде монотерапии или в комбинации с консервативной терапией позволяет ускорить восстановление удержания мочи, но не улучшает общие показатели удержания после хирургических операций на предстательной железе. Кроме того, он может вызывать серьезные, хотя и транзиторные, нежелательные явления	1b

4.3.5.3.3. Резюме по данным литературы по фиксированным мужским слингам

Резюме по данным литературы	**УД**
Отсутствуют данные об улучшении показателей удержания мочи через 6 месяцев после робот-ассистированной радикальной простатэктомии при одновременной установке аутологичного слинга	3

4.3.6.3.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по цистопластике/деривации мочи

Рекомендации по хирургическому лечению стрессового недержания мочи у мужчин	**СР**
Предлагайте аугментационную цистопластику пациентам с недержанием мочи, у которых неэффективны другие методы лечения	Слабая
Предупреждайте пациентов, которым планируется аугментационная цистопластика, о необходимости пожизненного наблюдения и высоком риске необходимости проведения чистой периодической самокатетеризации; убедитесь, что они хотят и могут ее проводить	Слабая

2. Методы

2.1. Введение

В клинических рекомендациях 2018 г. по недержанию мочи проведен анализ литературы в разделе 4.3 «Хирургическое лечение». Поиск проводился в базе данных Medline, EMBASE и базе данных систематических обзоров Кохрана за период с января 2012 г. по 15 марта 2017 г. Для поиска использовали четыре варианта PICOS (слинги и ленты, ботокс и сакральная нейромодуляция, другие вмешательства, включая кольпосуспензию и большие операции), в результате были найдены и проанализированы 2142 статьи. Подробная поисковая стратегия для каждого варианта PICOS опубликована по адресу: https://uroweb.org/guideline/urinary-incontinence/?type=appendices-publications.
В пересмотр 2018 г. отдел ЕАУ по рекомендациям внедрил модифицированную методологию GRADE во все 20 разделов рекомендаций [6, 7]. Для каждой рекомендации в онлайн-режиме заполняется форма для определения силы с учетом ряда основных элементов:

1) общее качество данных в поддержку рекомендаций; ссылки, используемые в этом тексте, градируются по степени согласно системе, модифицированной из классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах [8];
2) выраженность эффекта (индивидуальный или комбинированный эффект);
3) убедительность результатов (точность, согласованность, неоднородность и другие статистические или связанные с исследованиями факторы);
4) баланс между желательными и нежелательными исходами;
5) влияние ценностей и предпочтений пациента на вмешательство;
6) точность этих ценностей и предпочтений пациента.

Эти основные элементы стали основой, которую рабочая группа использует для определения силы каждой рекомендации. Она в свою очередь описана терминами «сильная» или «слабая» [9]. Сила каждой рекомендации определяется балансом между желательными и нежелательными последствиями альтернативных стратегий, качеством данных (включая точность критериев) и природой и вариабельностью ценностей и предпочтений пациентов. С целью консультирования таблицы опубликованы онлайн.

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

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

2.2. Пересмотр

Раздел «Хирургическое лечение» прошел рецензирование перед публикацией в 2018 г., остальные рекомендации были рецензированы в 2015 г. Решение о повторном пересмотре связано со степенью изменений. Значительный пересмотр с важными изменениями клинических рекомендаций, представленных в тексте, потребует повторного рецензирования.

2.3. Будущие цели

В настоящее время проводится систематический обзор по ноктурии у женщин [10].

3. Диагностическое обследование

3.1. Анамнез и физикальное исследование

Тщательный сбор анамнеза имеет фундаментальное значение в клиническом процессе. Несмотря на отсутствие формальных данных, достигнуто однозначное согласие в том, что сбор анамнеза представляет собой первый шаг в обследовании пациента с недержанием мочи. Он должен включать тип, длительность и тяжесть недержания мочи, связь с другими симптомами нарушенного мочеиспускания (СНМ). После сбора анамнеза необходимо определить тип недержания мочи: стрессовое, ургентное или смешанное. Также следует выявлять пациентов, которых необходимо срочно направлять к другим специалистам, включая лиц с болевым синдромом, гематурией, рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей (ИМП), операциями на ОМТ (особенно на предстательной железе), лучевой терапией, постоянным подтеканием мочи, свидетельствующим о наличии свища, затрудненным мочеиспусканием или подозрением на неврологические заболевания. У женщин сбор акушерского и гинекологического анамнеза помогает понять причину и выявить факторы риска, которые могут определять тактику лечения. Кроме того, необходимо спрашивать пациента о сопутствующих заболеваниях и приеме других препаратов, поскольку они могут влиять на симптомы недержания мочи.

В клинических исследованиях получено мало данных о том, что проведение физикального обследования способствует более эффективному лечению, но достигнут консенсус, что оно остается важной частью обследования пациентов с недержанием мочи. Оно должно включать осмотр области живота для пальпации наполненного мочевого пузыря или других образований, осмотр промежности и пальцевое ректальное исследование предстательной железы и/или влагалищное исследование. Исследование промежности у женщин включает оценку эстрогенного статуса и тщательный осмотр на предмет сопутствующего пролапса ОМТ. При достаточном наполнении мочевого пузыря кашлевой тест позволяет диагностировать стрессовое недержание мочи, а с помощью пальцевого исследования можно оценить способность мышц тазового дна к сокращению и подвижность уретры.

3.2. Опросники пациентов

Этот раздел включает шкалы симптомов, опросники, показатели, вопросы, особенно беспокоящие пациента, и инструменты для оценки качества жизни, связанного со здоровьем. Последние включают общие шкалы или специфические шкалы для данного заболевания. Опросники должны быть проверены на том языке, на котором они используются, а если они применяются для оценки результатов, они должны обладать чувствительностью к изменениям. В 2009 г. Федеральная служба США по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) опубликовала рекомендации по опросникам, которые включают исходы, описанные пациентами [11].

3.2.1. Вопросы

- Можно ли использовать у пациентов с недержанием мочи опросники/вопросы, особенно беспокоящие пациента, которые позволяют дифференцировать стрессовое, ургентное и смешанное недержание мочи, и влияет ли это различие на качество жизни после лечения?
- Позволяет ли оценка симптомов или опросники по качеству жизни у взрослых пациентов с недержанием мочи улучшить результаты лечения?
- Позволяет ли дополнительная оценка точки зрения (беспокойств или ожиданий) у взрослых пациентов с недержанием мочи улучшить результаты лечения в отношении СНМ или качества жизни?

3.2.2. Данные литературы

Хотя во многих исследованиях оценивали валидацию и достоверность опросников по симптомам и вопросов, особенно беспокоящих пациента, большинство из них включали популяцию без недержания мочи. Это ограничивает степень, с который мы можем экстраполировать их результаты на пациентов с недержанием мочи. Ряд опросников (QUID, 3IQ) позволяют дифференцировать типы недержания мочи у женщин [12, 13]. У мужчин опросник ICIQ-UI-SF не дает такой возможности [14]. Другие опросники чувствительны к изменениям, и их можно использовать для оценки эффективности лечения, но информация по их чувствительности неубедительна [15–17]. В литературе нет данных о том, что использование опросников по качеству жизни или специфических шкал по заболеванию оказывает влияние на результаты лечения.

В таблице 1 представлена выдержка из обзора Международной консультативной группы по недержанию мочи (2012 г.) с последними дополнениями. Критерии оценки опросников включают валидацию, достоверность и чувствительность к изменениям.

Таблица 1. Выдержка из обзора ICUD 2012 г.*

	Категория А (соответствует всем 3 критериям)**	**Категория В (соответствует 2 критериям)****	**Категория С (соответствует только 1 критерию)****
Оценивают симптомы и качество жизни, связанное со здоровьем	Краткая версия ICIQ-UI, ICIQFLUTS, ICIQ-MLUTS IIQ и IIQ-7, I-QOL (ICIQ-Uqol), ISS, KHQ, LIS (интервью), N-QoL, OAB-q SF, OAB-q (ICIQOABqol), PFDI и PFDI-20, PFIQ и PFIQ-7, PRAFAB, UISS	Contilife, EPIQ, шкала LUTS IOQ,YIPS	ABSST ISI, ISQ, UIHI, UIQ
Оценивают удовлетворенность пациента (субъективная оценка эффективности лечения)	BSW, OAB-S, OABSAT-q, TBS	PPQ	EPI, GPI, PSQ
Шкалы достижения цели		SAGA	
Скрининговые инструменты (используются для выявления пациентов с недержанием мочи)	B-SAQ, OAB-SS, OABV8, OAB-V3, QUID	ISQ, USP	3IQ, CLSS, MESA, PUF
Шкалы самооценки симптомов			
Оценка обеспокоенности симптомами и общей обеспокоенности	PPBC, UDI или UDI-6, LUSQ, PGI-I и PGI-S	PFBQ, SSI и SII	PMSES, POSQ, UI-4
Оценка влияния ургентности	IUSS, U-IIQ, шкала UU, U-UDI	PPIUS, SUIQ, шкала UPScore, шкала UPScale, UQ, USIQ-QOL, USIQ-S, USS	
Опросники по оценке сексуальной функции и симптомов нарушенного мочеиспускания		FSFI, ICIQ-VS, PISQ, SQoL-F	SFQ
Оценочные шкалы приверженности к лечению		MASRI	

** Расшифровка аббревиатур представлена в списке аббревиатур в приложении А.*
*** Критерии, по которым оценивались опросники, включали валидацию, достоверность и чувствительность к изменениям.*

К настоящему времени нет ни одного опросника, который бы соответствовал всем требованиям для оценки недержания мочи. Врачи должны изучить доступные инструменты и использовать их по отдельности или в сочетании для оценки и мониторинга эффективности лечения [18].

Опросники можно найти на следующих веб-сайтах: www.iciq.net, www.proqolid.org, www.mapi-institute.com, www.pfizerpatientreportedoutcomes.com, www.ncbi.nlm.nih.gov.

3.2.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по опросникам

Резюме по данным литературы	**УД**
Валидированные шкалы симптомов, специфические для заболевания, помогают в скрининге и дифференциации типов недержания мочи	3
Валидированные шкалы симптомов позволяют определить выраженность недержания мочи	3
Опросники, специфические для заболевания, и опросники общего состояния позволяют оценить текущее состояние здоровья пациента и изменения после лечения	3

Рекомендации	**СР**
При необходимости стандартизированной оценки используйте валидированные и подходящие опросники (см. табл. 1, выше)	Сильная

3.3. Дневники мочеиспускания

Определение частоты мочеиспускания и выраженности СНМ представляет собой важный шаг в оценке и лечении дисфункции нижних мочевыводящих путей, включая недержание мочи. Дневники мочеиспускания относят к полуобъективному методу количественной оценки симптомов, включая количество эпизодов недержания мочи. Они также позволяют определить уродинамические параметры, например объем мочеиспускания, суточный и ночной диурез. Для описания дневников мочеиспускания иногда используют другие термины – дневники времени мочеиспускания, дневники частоты/объема и дневники мочевого пузыря.

Различия между дневниками мочеиспускания и субъективной оценкой симптомов, например учащенного мочеиспускания или недержания мочи, помогают в консультировании. Кроме того, объем мочеиспускания позволяет предположить такие диагнозы, как гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП) или полиурия. Дневники также можно использовать для оценки эффективности лечения, и они широко применяются в клинических исследованиях. У пациентов с недержанием мочи тяжелой степени дневник мочеиспускания не дает возможности точно оценить 24-часовой диурез, поскольку объем выделенной мочи может быть ниже общей вместимости мочевого пузыря.

3.3.1. Вопрос

Каковы достоверность, диагностическая точность и прогностическая значимость дневников мочеиспускания у взрослых с недержанием мочи по сравнению со сбором анамнеза или шкалами симптомов?

3.3.2. Данные литературы

В двух статьях описан достигнутый консенсус по терминологии, используемой для описания мочеиспускания [19, 20]. Однако в течение многих лет взаимозаменяемо использовались термины дневники мочеиспускания, мочевого пузыря, объема/частоты, и они включали информацию по потреблению жидкости, эпизодам недержания мочи, использованию прокладок, степени ургентности и недержания мочи за период не менее 24 часов. При обновлении данных включена вся возможная терминология.

В двух исследованиях показана воспроизводимость дневников мочеиспускания у мужчин и женщин [21, 22]. В других исследованиях отмечена вариабельность показателей в течение 24 часов и приведено их сравнение с данными урофлоуметрии [23, 24]. В другом исследовании обнаружено, что ведение дневника мочеиспускания имеет терапевтический эффект [25].

В различных обсервационных исследованиях выявлена тесная корреляция между данными дневников мочеиспускания и стандартной оценкой симптомов [26–29].

3.3.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по дневникам мочеиспускания

Резюме по данным литературы	**УД**
Дневники мочеиспускания длительностью 3–7 дней представляют собой достоверный инструмент для объективной оценки среднего объема мочеиспускания, частоты мочеиспускания в дневное и ночное время и количества эпизодов недержания мочи	2b
Дневники мочеиспускания чувствительны к изменениям и представляют собой достоверный критерий эффективности лечения	2b

Рекомендации	**СР**
Предлагайте пациентам с недержанием мочи заполнять дневники мочеиспускания при необходимости стандартизированной оценки	Сильная
Используйте дневники длительностью от 3 до 7 дней	Сильная

3.4. Общий анализ мочи и инфекция мочевыводящих путей

Полоски с реагентом (тест-полоски) позволяют диагностировать ИМП, протеинурию, гематурию или глюкозурию, которые требуют дальнейшего обследования. За информацией по диагностике и лечению ИМП обратитесь к рекомендациям по урологическим инфекциям [30].

3.4.1. Вопросы

- Какова диагностическая точность общего анализа мочи у взрослых с недержанием мочи в выявлении ИМП?
- Позволяет ли лечение ИМП или бессимптомной бактериурии у взрослых устранить или уменьшить выраженность недержания мочи по сравнению с отсутствием лечения?

3.4.2. Данные литературы

Общий анализ мочи с отрицательным результатом теста на нитриты и лейкоцитарную эстеразу позволяет исключить ИМП у пациентов с недержанием мочи [31], и его необходимо включать в обследование всех пациентов с недержанием мочи, с выполнением при необходимости посева мочи на стерильность. Недержание мочи может развиваться на фоне симптоматической ИМП [32] или усиливаться на фоне ИМП [33]. У пациентов, получающих уход на дому, лечение бессимптомной бактериурии не влияет на количество эпизодов и выраженность недержания мочи [34].

3.4.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по общему анализу мочи

Резюме по данным литературы	**УД**
Общий анализ мочи с отрицательным результатом теста на нитриты и лейкоцитарную эстеразу позволяет достоверно исключить ИМП	1
Недержание мочи может быть симптомом ИМП	3
Наличие симптоматической ИМП усиливает выраженность недержания мочи	3
У пожилых пациентов, получающих уход на дому, лечение бессимптомной бактериурии не влияет на выраженность недержания мочи	2

Рекомендации	**СР**
Выполняйте общий анализ мочи в рамках первичного обследования пациента с недержанием мочи	Сильная
При наличии симптоматической ИМП у пациентов с недержанием мочи проведите повторное обследование после лечения	Сильная
Не проводите лечение бессимптомной бактериурии у пожилых пациентов на рутинной основе для уменьшения выраженности недержания мочи	Сильная

3.5. Объем остаточной мочи

Объем остаточной мочи определяется как количество мочи, которое остается в мочевом пузыре после мочеиспускания. Появление остаточной мочи отражает плохую эффективность мочеиспускания, которая может быть связана с различными факторами. Объем остаточной мочи имеет важное значение, поскольку он может усугублять симптомы и, реже, приводить к ИМП, с расширением верхних мочевыводящих путей и почечной недостаточностью. К появлению остаточной мочи приводя т инфравезикальная обструкция и гипоактивность детрузора. Для измерения объема остаточной мочи используют катетеризацию или ультразвуковое исследование (УЗИ). Частота выявления остаточной мочи у пациентов с недержанием неизвестна, отчасти вследствие отсутствия стандартного порогового значения объема остаточной мочи.

3.5.1. Вопрос

Какое значение имеет определение объема остаточной мочи у взрослых с недержанием мочи?

3.5.2. Данные литературы

В большинство исследований, в которых оценивали объем остаточной мочи, не включали пациентов с недержанием мочи. Хотя в ряд исследований вошли женщины с недержанием мочи и пациенты обоих полов с СНМ, в них также участвовали дети и взрослые с нейрогенным недержанием мочи. В целом, данные по объему остаточной мочи можно с осторожностью экстраполировать на взрослых с ненейрогенным недержанием мочи. Результаты исследований, в которых оценивали оптимальный метод оценки объема остаточной мочи [35–40], позволили достичь консенсуса о предпочтительном использовании УЗИ вместо катетеризации.

У 95% женщин пери- и постменопаузального возраста без выраженных СНМ или пролапса ОМТ объем остаточной мочи составляет < 100 мл [41]. У женщин с ургентным недержанием мочи объем остаточной мочи > 100 мл встречается в 10% случаев [42]. В других исследованиях показано, что большой объем остаточной мочи коррелирует с пролапсом ОМТ, СНМ и отсутствием стрессового недержания мочи [41, 43–45].

У женщин со стрессовым недержанием мочи средний объем остаточной мочи по данным катетеризации составил 39 мл, а по данным УЗИ – 63 мл, и у 16% женщин он превышал 100 мл [42].

3.5.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по объему остаточной мочи

Резюме по данным литературы	**УД**
При сочетании СНМ и недержания мочи чаще выявляется повышенный объем остаточной мочи по сравнению с бессимптомными пациентами	2

Рекомендации	**СР**
Для определения объема остаточной мочи используйте УЗИ	Сильная
Определяйте объем остаточной мочи у пациентов с недержанием мочи и СНМ	Сильная
Определяйте объем остаточной мочи у пациентов с осложненным недержанием мочи	Сильная
Необходимо оценивать в динамике объем остаточной мочи у пациентов, получающих лечение, которое может вызвать или усилить выраженность СНМ, включая операции по поводу стрессового недержания мочи	Сильная

3.6. Комплексное уродинамическое исследование

Комплексное уродинамическое исследование (КУДИ) широко применяется в дополнение к клинической диагностике, поскольку считается, что оно позволяет установить или подтвердить диагноз, прогнозировать результаты лечения и помогает в консультировании пациентов. По этим причинам КУДИ часто проводится перед инвазивным лечением недержания мочи. В настоящих рекомендациях описаны инвазивные методы, включая многоканальную цистометрию, амбулаторный мониторинг и видеоуродинамическое исследование, а также различные методы оценки функции уретры, например измерения профиля уретрального давления, давления точки утечки при пробе Вальсальвы и ретроградное измерение уретральной резистентности.

3.6.1. Вопрос

Каковы воспроизводимость, диагностическая точность и прогностическая значимость КУДИ у взрослых с недержанием мочи?

3.6.2. Данные литературы

3.6.2.1. Вариабельность

Аналогично большинству физиологических тестов КУДИ дает вариабельные результаты. В различных небольших исследованиях, в которых оценивали воспроизводимость уродинамического исследования, получены противоречивые результаты [46, 47]. Определение давления закрытия уретры слабо коррелирует с выраженностью недержания мочи [48]; также получены противоречивые данные по его воспроизводимости [49, 50]. Один метод записи давления закрытия уретры нельзя достоверно сравнить с другим [51].

Измерение давления точки утечки при пробе Вальсальвы не стандартизировано, и в литературе имеются ограниченные данные по его воспроизводимости. Этот показатель не позволил достоверно оценить выраженность недержания мочи в когорте женщин, отобранных для хирургического лечения стрессового недержания [52]. Остается неясной прогностическая ценность тестов в отношении результатов лечения. Ни в одном из исследований не показано воспроизводимости амбулаторного уродинамического исследования.

3.6.2.2. Диагностическая точность

Диагностическую точность КУДИ оценивают по корреляции с клинической диагностикой недержания мочи и его степени. Сложность заключается в том, что клинический диагноз и результаты КУДИ часто не коррелируют [53, 54], и у здоровых лиц могут выявляться уродинамические нарушения.

Диагностическая точность измерения профиля уретрального давления [48] и «ретроградного измерения уретральной резистентности» выглядит низкой [55]. Рефлектометрия уретры обладает более высокой точностью, но ее клиническая роль остается неопределенной [56].

Амбулаторное уродинамическое исследование позволяет выявить непрогнозируемые физиологические отклонения чаще, чем стандартная цистометрия, но клиническое значение ее результатов до конца не изучено [57, 58].

3.6.2.3. Вопрос

Влияет ли уродинамическое исследование на эффективность консервативной терапии?

3.6.2.4. Данные литературы

В Кохрановском обзоре, включавшем 7 рандомизированных исследований, показано, что после КУДИ чаще проводится консервативная терапия или не предлагается операция. Однако в литературе отсутствуют данные, свидетельствующие о том, что такое влияние на тактику изменяет результаты лечения [59]. В анализе подгрупп рандомизированных исследований, в которых сравнивали фезотеродин и плацебо [60, 61], не выявлено значения диагностики гиперактивности детрузора на КУДИ в прогнозировании ответа на лечение.

3.6.2.5. Вопрос

Влияет ли уродинамическое исследование на результаты хирургического лечения недержания мочи?

3.6.2.6. Данные литературы

В хорошо спланированном рандомизированном исследовании (n = 630) сравнивали амбулаторное обследование и его комбинацию с КУДИ у женщин с клиническим диагнозом стрессового недержания мочи, которым планировалось оперативное лечение. Хотя после КУДИ в 56% случаев был изменен диагноз [62], через 12 месяцев после операции не было различий в частоте недержания мочи или других дополнительных показателях [63]. Другое аналогичное исследование было закрыто после включения всего 59 женщин, когда было показано отсутствие различий в результатах лечения [64]. После этого авторы изменили его дизайн и рандомизировали пациенток, у которых результаты КУДИ отличались от клинического диагноза (n = 109), в группу ранней операции и группу индивидуального выбора лечения на основании данных КУДИ. Раннее выполнение операции без учета данных КУДИ не приводило к более низким результатам [65].

В обсервационных исследованиях не выявлено достоверной корреляции между методами оценки функции уретры и эффективностью хирургического лечения стрессового недержания мочи [27–30]. Это утверждение сделано после дополнительного анализа рандомизированных исследований [66].

Аугментационная цистопластика проводится только пациентам с уродинамическим диагнозом гиперактивности детрузора, поэтому нельзя сделать выводы по прогностическому влиянию КУДИ в этой группе [61].

Рабочая группа признает, что результаты КУДИ можно использовать для выбора оптимального метода лечения, но на момент проведения анализа отсутствовали убедительные данные, которые бы показывали прогностическую значимость такого подхода.

3.6.2.7. Вопрос

Помогает ли КУДИ в прогнозировании осложнений хирургического лечения недержания мочи?

3.6.2.8. Данные литературы

К настоящему времени не проводилось рандомизированных исследований, результаты которых позволили бы ответить на этот вопрос.

Наличие гиперактивности детрузора до операции связано с ургентным недержанием мочи в послеоперационном периоде, но оно не коррелирует с общей неэффективностью лечения после установки синтетических слингов [66], слинговых операций или кольпосуспензии.

Хотя низкая скорость мочеиспускания перед операцией коррелирует с нарушением мочеиспускания в послеоперационном периоде [67, 68], в дополнительном анализе двух хорошо спланированных исследований не обнаружено значения уродинамических параметров в прогнозировании СНМ после лечения в группе женщин с исходно низким объемом остаточной мочи [69, 70].

3.6.2.9. Вопрос

Влияет ли КУДИ на результаты лечения недержания мочи после простатэктомии у мужчин?

3.6.2.10. Данные литературы

В литературе нет опубликованных рандомизированных исследований, в которых бы оценивали клиническую эффективность уродинамического исследования у пациентов с недержанием мочи после радикальной простатэктомии. Хотя метод позволяет дифференцировать причины недержания в этой группе, его роль в прогнозировании результатов хирургического лечения остается неясной [71, 72].

3.6.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по комплексному уродинамическому исследованию

Резюме по данным литературы	**УД**
Большинство уродинамических параметров варьируют в течение одной процедуры и со временем, что ограничивает их клиническое значение	3
Различные методы измерения функции уретры имеют хорошую достоверность между исследованиями, но их результаты не коррелируют с другими уродинамическими показателями или выраженностью недержания мочи	3
Получены ограниченные данные о более высокой чувствительности амбулаторного уродинамического исследования по сравнению с классической методикой в диагностике стрессового недержания мочи или гиперактивности детрузора	2
Результаты КУДИ могут не соответствовать данным анамнеза	3
КУДИ может влиять на выбор лечения недержания мочи, но оно не повышает эффективности консервативной или лекарственной терапии стрессового недержания мочи	1a
Выполнение КУДИ не повышает эффективности хирургического лечения неосложненного стрессового недержания мочи	1b
Отсутствует достоверная корреляция между результатами оценки функции уретры и последующей эффективностью хирургического лечения стрессового недержания мочи	3
Отсутствуют убедительные данные о том, что гиперактивность детрузора перед операцией связана с неэффективностью установки синтетических слингов у женщин	3
Наличие гиперактивности детрузора перед операцией может быть связано с сохранением ургентности после операции	3
В литературе нет данных, свидетельствующих о прогностической значимости результатов КУДИ в отношении эффективности лечения недержания мочи после радикальной простатэктомии	4

Рекомендации ***(NB: применимо только ко взрослым пациентам с недержанием мочи без неврологической патологии)***	**СР**
Врачи, проводящие КУДИ у пациентов с недержанием мочи, должны соблюдать стандарт «Надлежащая уродинамическая практика», опубликованный Международным обществом по удержанию мочи [73]: • обеспечить, чтобы исследование воспроизводило симптомы пациента; • интерпретировать результаты в контексте клинической ситуации; • проверять записи для контроля качества; • помнить, что у каждого пациента могут быть физиологические изменения	Сильная
Не проводите КУДИ на рутинной основе при планировании лечения неосложненного недержания мочи	Сильная
Выполняйте КУДИ, если его результаты могут повлиять на тактику инвазивного лечения	Слабая
Не измеряйте профиль уретрального давления или давление точки утечки для оценки выраженности недержания мочи или прогнозирования результатов лечения	Сильная

3.6.4. Направление дальнейших исследований

Влияет ли какой-либо уродинамический тест или комбинация тестов на определение тактики или прогноз эффективности лечения недержания мочи?

3.7. Прокладочный тест

Для количественной оценки наличия и выраженности недержания мочи и эффективности лечения используется измерение потерь мочи с помощью абсорбирующих прокладок за определенный период времени или во время заданной физической нагрузки.

3.7.1. Вопросы

- Каковы достоверность, диагностическая точность и прогностическая ценность прокладочного теста у взрослых с недержанием мочи?
- Какой вид прокладочного теста обладает наибольшей эффективностью?

3.7.2. Данные литературы

Клиническую пользу прокладочного теста у пациентов с недержанием мочи оценивали в двух систематических обзорах [74, 75]. Часовой прокладочный тест с использованием стандартизированного протокола нагрузки с диагностическим порогом 1,4 г имеет хорошую специфичность, но низкую чувствительность в диагностике стрессового и смешанного недержания мочи. 24-часовой прокладочный тест с порогом 4,4 г имеет более высокую воспроизводимость, но его сложнее стандартизировать вследствие различий в уровне активности [76]. Прокладочный тест со специфической дозированной нагрузкой также имеет диагностическое значение, но при отрицательном результате его необходимо повторять или повышать уровень нагрузки [77]. Значение прокладочного теста в оценке выраженности недержания и прогнозировании результатов лечения не определено [74, 78], хотя его проведение в раннем послеоперационном периоде позволяет прогнозировать удержание мочи после радикальной простатэктомии [79]. Прокладочный тест обладает чувствительностью к изменениям после эффективного лечения [80]. В литературе нет данных о превосходстве одного вида прокладочного теста над другим.

3.7.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по прокладочному тесту

Резюме по данным литературы	**УД**
Прокладочный тест позволяет точно диагностировать недержание мочи	2
Стандартизация объема мочевого пузыря и степени нагрузки повышает воспроизводимость результатов	2
24-часовая длительность теста, проводимого в домашних условиях, обладает хорошим балансом между диагностической точностью и приверженностью пациентов	2
Изменение объема утечки мочи на прокладочном тесте позволяет оценить эффективность лечения	2

Рекомендации	**СР**
При проведении прокладочного теста соблюдайте стандартную длительность и протокол нагрузки	Сильная
При необходимости количественной оценки недержания мочи используйте прокладочный тест	Слабая

3.7.4. Направление дальнейших исследований

- Влияют ли результаты прокладочного теста на выбор лечения и позволяют ли они прогнозировать эффективность лечения недержания мочи?
- Влияет ли степень физической активности на результаты 24-часового прокладочного теста, приводя к гипердиагностике выраженности недержания мочи?

3.8. Методы визуализации

Методы визуализации дают нам более глубокое понимание анатомических и функциональных изменений, которые могут вызывать недержание мочи. В клинических исследованиях они используются для оценки взаимосвязи между анатомией и функцией, патологией центральной нервной системы (ЦНС) и нижних мочевыводящих путей и недержанием мочи и изучения взаимосвязи между данными визуализации нижних мочевыводящих путей и тазового дна и результатами лечения.

УЗИ и магнитно-резонансная томография (МРТ) во многом заменили рентгенографию. УЗИ считается предпочтительным методом, поскольку дает возможность получить трех- и четырехмерное (динамическое) изображение при более низкой стоимости и широкой доступности. В исследованиях по визуализации нижних мочевыводящих путей у пациентов с недержанием мочи часто оценивают результаты хирургического лечения, что затрудняет дизайн и проведение таких исследований.

3.8.1. Вопросы

У взрослых с недержанием мочи:

- какой метод визуализации обладает достоверностью и точностью в диагностике недержания мочи;
- влияют ли данные методов визуализации на выбор лечения недержания мочи;
- позволяют ли методы визуализации прогнозировать результаты лечения недержания мочи;
- позволяют ли методы визуализации оценить результаты лечения недержания мочи?

3.8.2. Данные литературы

Во многих исследованиях оценивали визуализацию подвижности шейки мочевого пузыря на УЗИ и МРТ и пришли к выводу, что характер уретро-везикальной подвижности не позволяет диагностировать недержание мочи [81]. Кроме того, увеличение подвижности уретры после родов не коррелирует с развитием стрессового недержания мочи [82].

Достигнут консенсус о том, что МРТ дает хорошую информацию по состоянию тазового дна, включая пролапс ОМТ, функцию дефекации и сохранность тазовой поддержки [83]. При этом наблюдаются большие различия в интерпретации данных МРТ между исследователями [84]. В литературе опубликовано мало данных о роли МРТ в лечении недержания мочи. В исследованиях изучали роль методов визуализации в оценке механизма установки синтетических слингов при стрессовом недержании мочи. В одной работе авторы пришли к выводу, что синтетические слинги уменьшают подвижность средней части уретры, но не влияют на подвижность шейки мочевого пузыря [85]. Более широкое расстояние между лобковым симфизом и слингом после операции (по данным методов визуализации) коррелирует с риском сохранения стрессового недержания мочи [86].

В ряде исследований изучали взаимосвязь между объемом сфинктера и его функцией у женщин [87] и объемом сфинктера и результатами лечения у пациентов обоих полов [88, 89]. У мужчин после радикальной простатэктомии длина мембранозного отдела уретры до и после операции прямо пропорционально связана с частотой удержания мочи [90]. При этом ни один из методов визуализации не позволяет прогнозировать результаты лечения стрессового недержания мочи. Визуализация тазового дна дает возможность определить положение мышцы, поднимающей задний проход, и размер половой щели, хотя в литературе опубликованы ограниченные данные по их влиянию на эффективность лечения недержания мочи.

Толщина стенки детрузора

Поскольку синдром гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП) связан с гиперактивностью детрузора, считается, что частые сокращения детрузора способствуют увеличению толщины детрузора/стенки мочевого пузыря. Однако в литературе нет данных о том, что измерение этого показателя позволяет повысить эффективность лечения ГАМП. К настоящему времени не достигнуто консенсуса по взаимосвязи ГАМП и увеличения отношения толщины детрузора к толщине стенки мочевого пузыря [91].

3.8.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по визуализации

Резюме по данным литературы	**УД**
Методы визуализации используют для определения подвижности шейки мочевого пузыря и уретры, хотя в литературе не опубликованы данные по их влиянию на результаты лечения недержания мочи	2b
К настоящему времени не получено убедительных данных о роли оценки толщины детрузора/стенки мочевого пузыря в лечении недержания мочи	3

Рекомендации	**СР**
Не проводить на рутинной основе визуализацию нижних или верхних мочевыводящих путей при диагностике недержания мочи	Сильная

3.8.4. Направление дальнейших исследований

Необходимо провести больше исследований по взаимосвязи между положением слинга, определяемым с помощью методов визуализации, и результатами хирургического лечения.

4. Лечение недержания мочи

4.1. Консервативное лечение

В клинической практике принято вначале использовать нехирургические методы лечения, поскольку они обычно несут наименьший вред. Их часто применяют в комбинации, что затрудняет оценку эффективности отдельных компонентов. Важную роль играют устройства для сбора мочи, особенно у пациентов, которые отказываются от интервенционных методов лечения, или при невозможности их проведения по различным причинам.

4.1.1. Простые клинические мероприятия

4.1.1.1. Сопутствующие заболевания/когнитивные расстройства

Недержание мочи, особенно у пожилых людей, связано с различными сопутствующими заболеваниями, включая:

- сердечную недостаточность;
- хроническую почечную недостаточность;
- сахарный диабет;
- хроническую обструктивную болезнь легких;
- неврологические заболевания, включая инсульт и рассеянный склероз;
- общее когнитивное нарушение;
- расстройства сна, например апноэ во сне;
- депрессию;
- метаболический синдром.

Коррекция сопутствующей патологии, вероятно, позволяет уменьшить выраженность СНМ. Однако часто это трудно оценить, поскольку пациенты могут страдать более чем одним заболеванием. Кроме того, вмешательства могут быть комбинированными или индивидуализированными, что не дает возможности определить, какое изменение сопутствующей патологии влияет на недержание мочи.

4.1.1.1.1. Вопрос

Влияет ли лечение основной патологии на недержание мочи у взрослых по сравнению с отсутствием лечения?

4.1.1.1.2. Данные литературы

В литературе опубликованы убедительные данные по более высокой частоте недержания мочи у женщин с сахарным диабетом 2 типа. В одном исследовании не выявлено корреляции между ранним интенсивным лечением сахарного диабета 1 типа и последующей частотой недержания мочи по сравнению со стандартным лечением [92].

4.1.1.1.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по сопутствующей патологии

Резюме по данным литературы	**УД**
В литературе отсутствуют данные о том, что лечение сопутствующей патологии положительно влияет на недержание мочи, за исключением снижения веса (см. раздел 4.1.2.4 «Ожирение и снижение веса»)	3

Рекомендации	СР
Пациентам с недержанием мочи и сопутствующей патологией необходимо проводить лечение в соответствии со стандартами	Сильная

4.1.1.2. Коррекция приема других препаратов (не для лечения недержания мочи)

Хотя недержание мочи описано в качестве побочного эффекта многих лекарственных препаратов, эта информация получена преимущественно из неконтролируемых отчетов пациентов и постмаркетинговых наблюдений. В ряде контролируемых исследований развитие недержания мочи было основным оцениваемым критерием или они были спланированы для оценки развития статистически значимого недержания мочи или ухудшения показателей относительно плацебо. В большинстве случаев авторы не были уверены в том, что препарат вызывает недержание мочи.

У пациентов с недержанием мочи, особенно пожилого возраста, иногда трудно или невозможно дифференцировать влияние препаратов, сопутствующих заболеваний или старения на недержание мочи. Хотя изменение приема препаратов для лечения сопутствующей патологии может быть ранним мероприятием для лечения недержания мочи, в литературе практически нет данных о пользе такого подхода [53]. Также следует помнить о риске того, что прекращение или изменение приема может привести к большему вреду, чем пользе.

4.1.1.2.1. Вопрос

Позволяет ли коррекция приема других препаратов (не для лечения недержания мочи) у взрослых уменьшить выраженность недержания?

4.1.1.2.2. Данные литературы

В структурированных обзорах литературы авторы не смогли найти исследования по влиянию коррекции приема каких-либо препаратов на выраженность недержания мочи. Также опубликовано мало данных по развитию или усилению недержания мочи после назначения определенных препаратов.

4.1.1.2.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по коррекции приема других препаратов

Резюме по данным литературы	**УД**
Опубликованы ограниченные данные о том, что изменение приема препаратов, не вызывающих недержание мочи, может уменьшить выраженность недержания или полностью его устранить	3

Рекомендации	СР
Собирайте лекарственный анамнез у всех пациентов с недержанием мочи	Сильная
Проанализируйте новые препараты, которые могут вызывать или усиливать недержание мочи	Слабая

4.1.1.3. Запоры

В ряде исследований показана сильная корреляция между запорами и недержанием мочи. Для лечения запоров проводится поведенческая, физио- и лекарственная терапия.

4.1.1.3.1. Вопрос

Влияет ли лечение запоров на недержание мочи?

4.1.1.3.2. Данные литературы

В двух крупных срезовых популяционных исследованиях [93, 94] и двух продольных исследованиях [95, 96] показано, что запоры представляют собой фактор риска СНМ. В обсервационном исследовании, в котором сравнивали женщин с недержанием мочи и женщин с пролапсом ОМТ, обнаружено, что наличие запоров в анамнезе было связано как с пролапсом, так и с недержанием [97]. По результатам одного рандомизированного исследования, мультимодальный подход у пожилых пациентов, включая помощь в посещении туалета, питьевой режим и т.д., позволяет снизить частоту недержания мочи и запоров, а поведенческая терапия положительно влияет на оба состояния [98].

В заключение, считается, что запоры связаны с недержанием мочи, однако в литературе нет данных о влиянии лечения запоров на недержание, хотя определенная поведенческая терапия позволяет улучшить оба состояния.

4.1.1.3.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению запоров

Резюме по данным литературы	**УД**
Показана убедительная связь между запорами и развитием недержания мочи и пролапса ОМТ	3
В литературе нет убедительных данных о том, что лечение запоров само по себе уменьшает выраженность недержания мочи	4

Рекомендации	СР
Взрослым пациентам с недержанием мочи, которые также страдают запорами, необходимо рекомендовать лечение в соответствии со стандартами	Сильная

4.1.1.3.4. Направление дальнейших исследований

Влияет ли нормализация работы кишечника на недержание мочи у пациентов с запорами?

4.1.1.4. Устройства для сбора мочи

Сбор мочи имеет важное значение для лиц с недержанием мочи при неэффективности, недоступности активного лечения или невозможности его проведения. Ряд пациентов отдают предпочтение устройствам по сбору мочи, а не активному лечению со связанными с ним рисками. Эти устройства включают абсорбирующие прокладки, мочевые катетеры, внешние устройства для сбора мочи, компрессионные устройства для мужчин и интравагинальные устройства для женщин. Исследования

по катетерам не были спланированы на включение только пациентов с ненейрогенным недержанием мочи. Подробный анализ литературы представлен в руководстве Международной консультативной группы по недержанию [1] и рекомендациях Европейской ассоциации урологов для медсестер [99–101]. Полезный ресурс для работников здравоохранения и пациентов представлен по адресу: www.continenceproductadvisor.org.

4.1.1.4.1. Вопрос
Какой тип устройств по сбору мочи превосходит другие у взрослых с недержанием мочи?

4.1.1.4.2. Данные литературы
В рандомизированном исследовании, включавшем пожилых женщин, нуждающихся в уходе, в котором сравнивали прокладки и постоянный уретральный катетер, не показано различий в уровне зависимости или показателях целостности кожных покровов через 6 месяцев [102]. В другом исследовании сравнивали внешние устройства с постоянной катетеризацией в течение более 30 дней у пожилых мужчин, находящихся в госпиталях [103], и результаты не показали различий в бактериурии или симптоматических ИМП, хотя устройствам отдавалось предпочтение. В коротком (две недели) рандомизированном исследовании с переходом между группами у мужчин с недержанием мочи показано более высокое качество жизни, специфическое для заболевания, при использовании внешних устройств, и пациенты отдавали им предпочтение по сравнению с прокладками [104].

4.1.1.4.3. Вопрос
Какой тип прокладок превосходит другие у мужчин и женщин с недержанием мочи?

4.1.1.4.4. Данные литературы
В систематическом обзоре 6 рандомизированных исследований, в которых сравнивали различные типы прокладок, обнаружено, что прокладки с суперабсорбирующим материалом превосходят стандартные. Данные о преимуществе одноразовых прокладок над многоразовыми были противоречивыми [105]. По результатам рандомизированного исследования с переходом между группами у мужчин с недержанием мочи легкой степени, прокладки листовидной формы предпочтительнее прямоугольных [106]. В серии из трех рандомизированных исследований с переходом между группами оценивали использование различных типов прокладок в разных популяциях [107]. У женщин с недержанием мочи легкой степени наиболее эффективными были одноразовые тампоны (во впитывающих трусах). У взрослых с недержанием мочи средней/тяжелой степени одноразовые трусы-подгузники были предпочтительными для женщин, а у мужчин наиболее удобными оказались одноразовые подгузники в течение дня и многоразовые подгузники ночью.

4.1.1.4.5. Вопрос
Какой тип катетера или внешнего устройства для сбора мочи лучше других для мужчин и женщин с недержанием мочи?

4.1.1.4.6. Данные литературы
В Кохрановском обзоре, включавшем три рандомизированных исследования, в которых сравнивали различные типы постоянных катетеров, не показано превосходства какого-либо материала или типа катетера над другими [108]. В систематическом обзоре нерандомизированных исследований не обнаружено различий в частоте ИМП или изменениях верхних мочевыводящих путей в группе надлобкового или уретрального катетера, однако у пациентов с надлобковым дренажом реже встречались осложнения со стороны уретры [109]. В Кохрановском обзоре не выявлено преимущества какого-либо типа катетера или режима катетеризации над другими для лиц, проводящих периодическую катетеризацию [110]. Недавно опубликованы данные описательного обзора, согласно которым в определенных группах пациентов одноразовые катетеры позволяют снизить риск травмы уретры и ИМП [111]. В Кохрановском обзоре, включавшем пять исследований, в которых сравнивали многоразовые прокладки у взрослых с постоянными катетерами, получены противоречивые данные по эффективности [112].

В другом Кохрановском обзоре, в которой вошли 8 исследований по антибактериальной профилактике у взрослых, проводящих периодическую катетеризацию или использующих постоянный катетер, показано, что она снижает частоту симптоматической ИМП, хотя при этом не проводился анализ возможного вреда [113].

4.1.1.4.7. Вопрос
Имеют ли внешние компрессионные устройства у мужчин и женщин с недержанием мочи превосходство над стандартным лечением и какое из них наиболее эффективно?

4.1.1.4.8. Данные литературы
В рандомизированном исследовании с переходом между группами, включавшем 12 пациентов с недержанием мочи после радикальной простатэктомии, показано, что пенильные зажимы типа «канингем» эффективнее циркулярных в контроле над удержанием мочи и более предпочтительны для пациентов, несмотря на снижение кровотока в половом члене [114].

В Кохрановском обзоре, включавшем 7 исследований по механическим устройствам у женщин с недержанием мочи, получены неубедительные данные по влиянию интравагинальных устройств на стрессовое недержание мочи. Результаты не показали эффективности интрауретральных устройств и различий в контроле над удержанием мочи между интравагинальными и интрауретральными устройствами [115]. Также в анализе не выявлено преимущества в результатах через 12 месяцев у женщин со стрессовым недержанием мочи, которые использовали пессарий, или тренировку мышц тазового дна, или комбинацию этих мероприятий, хотя через 3 месяца вагинальный пессарий не уступал по эффективности тренировке мышц тазового дна по обеспокоенности недержанием мочи.

4.1.1.4.9. Резюме по данным литературы и рекомендации по устройствам для сбора мочи

Резюме по данным литературы	**УД**
Прокладки эффективны в задерживании мочи	1b
Пенильные зажимы типа «канингем» превосходят по эффективности циркулярные зажимы в контроле над стрессовым недержанием мочи у мужчин	2a
Влагалищные устройства уменьшают выраженность стрессового недержания мочи в отдельных группах женщин	2a

Рекомендации	СР
Прежде чем предлагать устройства для сбора мочи, убедитесь, что взрослые с недержанием мочи и/или ухаживающие за ними лица информированы о доступных методах лечения	Сильная
Предложите пациентам с недержанием мочи использовать прокладки и/или устройства для сбора мочи	Сильная

4.1.1.4.10. Направление дальнейших исследований
Разработать способы оценки оптимального метода для сбора мочи у взрослых с недержанием мочи.

4.1.2. Модификация образа жизни
Факторы образа жизни, которые могут влиять на недержание мочи, включают ожирение, курение, уровень физической активности и диету. Модификация этих факторов может уменьшать выраженность недержания мочи.

4.1.2.1. Снижение потребления кофеина
Многие напитки содержат кофеин, особенно чай, кофе и кола. Немногочисленные данные об усилении СНМ при избыточном потреблении кофеина привлекли внимание к тому, может ли ограничение его приема уменьшать выраженность недержания мочи. В срезовом популяционном опросе не обнаружено статистической связи между приемом кофеина и недержанием мочи [116]. Отсутствие данных о содержании кофеина в различных напитках затрудняет оценку роли снижения его приема в уменьшении выраженности недержания.

4.1.2.1.1. Вопрос
Способствует ли снижение потребления кофеина у взрослых уменьшению выраженности недержания мочи или улучшению качества жизни по сравнению с контролем?

4.1.2.1.2. Данные литературы
В четырех исследованиях не показано влияния снижения приема кофеина на недержание мочи [117–120]. Эти исследования были среднего качества, и в них получены противоречивые результаты. Они включали преимущественно женщин, поэтому их результаты нужно с осторожностью экс-

траполировать на мужчин [118, 119]. В рандомизированном исследовании показано, что снижение приема кофеина в качестве дополнения к поведенческой терапии снижает ургентность, но не влияет на недержание мочи по сравнению с одной поведенческой терапией [118]. В другом рандомизированном исследовании не выявлено положительного влияния снижения приема кофеина на недержание мочи [119]. В интервенционном исследовании у пожилых пациентов с недержанием мочи показано сомнительное преимущество снижения приема кофеина [120]. В крупном проспективном когортном исследовании не выявлено влияния снижения кофеина на риск прогрессирования недержания мочи в течение более двух лет [121].

4.1.2.1.3. Резюме по данным литературы по приему кофеина

Резюме по данным литературы	**УД**
Уменьшение приема кофеина не влияет на недержание мочи	2
Уменьшение приема кофеина может уменьшить симптомы ургентности и учащенного мочеиспускания	2

4.1.2.2. Физическая активность

Регулярная физическая активность позволяет усилить мышцы тазового дна и, возможно, снизить риск развития недержания мочи, особенно стрессового типа. Однако следует отметить, что тяжелая физическая нагрузка может усиливать недержание мочи.

4.1.2.2.1. Вопрос

Физические упражнения вызывают, уменьшают или увеличивают выраженность недержания мочи?

4.1.2.2.2. Данные литературы

Связь между физическими упражнениями и недержанием мочи остается неопределенной. В четырех исследованиях [116, 122–124] в различных популяциях авторы пришли к выводу, что избыточная физическая активность повышает риск стрессового недержания мочи во время нагрузки. Также в литературе есть убедительные данные о том, что у физически активных женщин и профессиональных спортсменок недержание мочи встречается чаще, чем в контрольной популяции [125–130]. С другой стороны, недержание мочи может ограничивать физическую активность женщин [131]. В литературе нет данных о том, что избыточная физическая нагрузка предрасполагает спортсменов к развитию в будущем стрессового недержания мочи [132]. В когорте женщин, которые получали умеренную нагрузку, частота недержания мочи была ниже, но остается непонятным, может ли физическая активность профилактировать развитие недержания мочи [133, 134].

4.1.2.2.2.1. Пожилые пациенты

В трех рандомизированных исследованиях у лиц пожилого возраста показано, что многопрофильный режим, который включал упражнения для мышц тазового дна и снижение веса, позволял уменьшить выраженность недержания мочи у женщин. К настоящему времени неизвестно, какой из компонентов такого режима наиболее эффективен [98, 135, 136].

4.1.2.2.3. Резюме по данным литературы по физическим упражнениям

Резюме по данным литературы	**УД**
У женщин-спортсменок может развиваться недержание мочи во время интенсивной физической нагрузки, но не при обычных занятиях	3
Избыточная физическая активность не предрасполагает к последующему развитию недержания мочи у женщин	3
Умеренная физическая нагрузка связана с более низкой частотой недержания мочи у женщин среднего и пожилого возраста	2b

4.1.2.3. Потребление жидкости

Изменение питьевого режима, в особенности ограничение приема жидкости, представляет собой часто используемую стратегию для уменьшения выраженности недержания мочи. Рекомендации по питьевому режиму должны быть основаны на показателях 24-часового дневника приема жидкости и мочеиспускания. В целом, необходимо рекомендовать, чтобы прием жидкости был достаточным для удовлетворения жажды. При этом следует проводить дообследование пациентов с низким или высоким суточным диурезом.

4.1.2.3.1. Вопрос
Какое влияние оказывает изменение питьевого режима на выраженность недержания мочи и качество жизни у взрослых?

4.1.2.3.2. Данные литературы
В ряде рандомизированных исследований [119, 137, 138] получены противоречивые данные. В большинстве публикаций инструкции по питьевому режиму были индивидуализированы, поэтому трудно оценить соблюдение протокола. Все доступные исследования включали только женщин. В рандомизированном исследовании [138] показано, что уменьшение приема жидкости на 25% позволяет улучшить симптомы у пациентов с ГАМП, но не с недержанием мочи. Согласно результатам рандомизированного исследования, в котором сравнивали лекарственную монотерапию и ее комбинацию с поведенческой терапией, персонализированные советы по питьевому режиму не влияют на выраженность недержания мочи у пациентов с ГАМП, принимающих антимускариновые препараты, по сравнению с общими рекомендациями [139].

4.1.2.3. Потребление жидкости

Изменение питьевого режима, в особенности ограничение приема жидкости, представляет собой часто используемую стратегию для уменьшения выраженности недержания мочи. Рекомендации по питьевому режиму должны быть основаны на показателях 24-часового дневника приема жидкости и мочеиспускания. В целом, необходимо рекомендовать, чтобы прием жидкости был достаточным для удовлетворения жажды. При этом следует проводить дообследование пациентов с низким или высоким суточным диурезом.

4.1.2.3.1. Вопрос
Какое влияние оказывает изменение питьевого режима на выраженность недержания мочи и качество жизни у взрослых?

4.1.2.3.2. Данные литературы
В ряде рандомизированных исследований [119, 137, 138] получены противоречивые данные. В большинстве публикаций инструкции по питьевому режиму были индивидуализированы, поэтому трудно оценить соблюдение протокола. Все доступные исследования включали только женщин. В рандомизированном исследовании [138] показано, что уменьшение приема жидкости на 25% позволяет улучшить симптомы у пациентов с ГАМП, но не с недержанием мочи. Согласно результатам рандомизированного исследования, в котором сравнивали лекарственную монотерапию и ее комбинацию с поведенческой терапией, персонализированные советы по питьевому режиму не влияют на выраженность недержания мочи у пациентов с ГАМП, принимающих антимускариновые препараты, по сравнению с общими рекомендациями [139].

4.1.2.3.3. Резюме по данным литературы по потреблению жидкости

Резюме по данным литературы	**УД**
Опубликованы противоречивые данные по влиянию питьевого режима на недержание мочи	2

4.1.2.4. Ожирение и снижение веса

Во многих эпидемиологических исследованиях показано, что избыточный вес или ожирение представляют собой факторы риска недержания мочи [140, 141]. По данным литературы, распространенность ургентного и стрессового недержания мочи растет пропорционально увеличению индекса массы тела [142]. Пропорция пациентов с избыточным весом или ожирением, которым проводится хирургическая коррекция недержания мочи, превышает показатели в общей популяции [143].

4.1.2.4.1. Вопрос
Позволяет ли снижение веса уменьшить выраженность недержания мочи у взрослых или улучшить качество жизни?

4.1.2.4.2. Данные литературы
Все опубликованные исследования включали только женщин. В трех систематических обзорах и двух крупных рандомизированных исследованиях авторы пришли к выводу, что снижение веса позволяет уменьшить выраженность недержания мочи [140, 141, 144]. В пяти других рандомизированных исследованиях подтверждено положительное влияние хирургического сниже-

ния веса на недержание мочи [145–149]. В двух крупных исследованиях у женщин с сахарным диабетом, у которых основным изменением образа жизни было снижение веса, не показано уменьшения выраженности недержания мочи, хотя оно развивалось реже у пациентов, которые снизили свой вес [145, 150]. Результаты других когортных исследований и исследований типа «случай – контроль» подтверждают это влияние, включая операции при морбидном ожирении [151–155].

4.1.2.4.3. Резюме по данным литературы по ожирению и снижению веса

Резюме по данным литературы	**УД**
Ожирение представляет собой фактор риска недержания мочи у женщин	1b
Нехирургические методы снижения веса у женщин с избыточным весом и ожирением уменьшают выраженность недержания мочи	1a
Хирургическая коррекция веса уменьшает выраженность недержания мочи у женщин с ожирением	1b
Снижение веса у женщин с ожирением уменьшает выраженность недержания мочи	1b
Снижение веса у взрослых с ожирением и сахарным диабетом снижает риск развития недержания мочи	1b

4.1.2.5. Курение

В настоящее время отказ от курения представляет собой общераспространенное мероприятие. В литературе показана связь курения с учащенным мочеиспусканием и недержанием мочи [116, 156].

4.1.2.5.1. Вопрос

Влияет ли отказ от курения у взрослых с недержанием мочи на СНМ или качество жизни?

4.1.2.5.2. Данные литературы

В Кохрановском обзоре влияние отказа от курения на недержание мочи описано как неопределенное [157].

4.1.2.5.3. Резюме по данным литературы по отказу от курения

Резюме по данным литературы	**УД**
Отсутствуют данные о том, что отказ от курения уменьшает выраженность недержания мочи	4

4.1.2.6. Рекомендации по изменению образа жизни

Рекомендации	СР
Рекомендуйте женщинам с ожирением и недержанием мочи снижать и поддерживать вес	Сильная
Информируйте взрослых с недержанием мочи о том, что снижение приема кофеина может улучшать симптомы ургентности и учащенного мочеиспускания, но не влияет на недержание мочи	Сильная
Необходимо оценивать тип и количество принимаемой жидкости у пациентов с недержанием мочи	Слабая
Пациентам с недержанием мочи, которые курят, необходимо давать рекомендации по отказу от курения в соответствии со стандартами	Сильная

4.1.2.7. Направление дальнейших исследований

Какие изменения образа жизни более эффективны для устранения или уменьшения выраженности недержания мочи?

4.1.3. Поведенческая терапия и физиотерапия

Терминология по поведенческой терапии и физиотерапии остается запутанной в связи с большим количеством путей воздействия, режимов и комбинаций, которые изучались в различных исследованиях [158]. Данные термины используют для описания всех методов, которые требуют мотивированного самообучения пациента, а также техник, используемых для усиления их эффекта.

Виды поведенческой терапии включают тренировку мочевого пузыря и мышц тазового дна, но также используются такие термины, как повторное обучение мочевого пузыря и модификация поведения. В клинической практике они почти всегда входят в стандартные рекомендации, которые включают изменение образа жизни, обучение пациента и, возможно, некоторые виды когнитивной терапии. Степень мотивации пациента и интенсивность наблюдения за ним могут варьировать, но это считается важным компонентом всего лечения в целом.

4.1.3.1. Мочеиспускание по времени

Термин подразумевает, что обслуживающий персонал, а не пациент «индуцирует» процесс мочеиспускания, и он в большей степени относится к больным, нуждающимся в уходе.

В двух систематических обзорах (9 рандомизированных исследований) [159, 160] показано положительное влияние на удержание мочи режима мочеиспускания по времени по сравнению с контролем [160]. Мочеиспускание по времени определяется как мочеиспускание через фиксированные, заранее определенные интервалы времени, и оно рекомендуется пациентам с когнитивными расстройствами или без них. В Кохрановском обзоре, в котором проанализировали два рандомизированных исследования мочеиспускания по времени, получены противоречивые данные по уменьшению выраженности недержания мочи по сравнению с контролем у пациентов с когнитивными нарушениями [161].

4.1.3.2. Тренировка мочевого пузыря

Тренировка мочевого пузыря (раньше также использовались другие термины, например обучение мочевого пузыря и т.д.) – программа обучения пациента с мочеиспусканием по расписанию и постепенным изменением времени между мочеиспусканиями. Специфические цели включают коррекцию неправильной привычки часто мочиться, улучшение контроля над ургентностью, удлинение интервалов между мочеиспусканиями, увеличение вместимости мочевого пузыря, снижение количества эпизодов недержания и восстановление уверенности пациента в контроле над функцией мочевого пузыря. Идеальная форма или интенсивность тренировки мочевого пузыря остается неясной. Также неизвестно, позволяет ли она профилактировать развитие недержания мочи.

4.1.3.2.1. Вопросы

У взрослых с недержанием мочи:

- эффективна ли тренировка мочевого пузыря в устранении или уменьшении выраженности недержания мочи;
- превосходит ли по эффективности тренировка мочевого пузыря другие методы консервативного лечения в устранении или уменьшении выраженности недержания мочи;
- эффективна ли тренировка мочевого пузыря при добавлении ее к другим методам консервативного лечения в устранении или уменьшении выраженности недержания мочи;
- сохраняются ли преимущества тренировки мочевого пузыря при отдаленном наблюдении;
- в каких группах пациентов тренировка мочевого пузыря наиболее эффективна?

4.1.3.2.2. Данные литературы

В литературе опубликовано три систематических обзора по эффективности тренировки мочевого пузыря по сравнению с контролем [53, 157, 162], в которых подтверждено ее влияние на ургентное недержание мочи. Добавление тренировки мочевого пузыря к приему антимускариновых препаратов не дает дополнительного уменьшения выраженности недержания, но положительно влияет на учащенное мочеиспускание и ноктурию [163].

Обзор включал семь рандомизированных исследований, в которых тренировку мочевого пузыря сравнивали с лекарственной монотерапией. Преимущество в устранении или уменьшении выраженности недержания мочи было показано только для оксибутинина [163].

У женщин пожилого возраста тренировка мочевого пузыря уступает по эффективности интенсивной тренировке мышц тазового дна в уменьшении выраженности стрессового недержания мочи [164]. Тренировка мочевого пузыря превосходит интравагинальные пессарии при стрессовом недержании мочи, хотя ее эффект может быть краткосрочным. Вне зависимости от используемого метода тренировки мочевого пузыря, ее влияние на недержание мочи имеет короткую продолжительность, если ее не проводить на регулярной основе. Она не имеет побочных эффектов. Согласно результатам двух рандомизированных исследований, биологическая обратная связь в сочетании с тренировкой мочевого пузыря повышает показатели удержания мочи и положительно влияет на смешанное недержание мочи [162].

4.1.3.2.3. Резюме по данным литературы по тренировке мочевого пузыря

Резюме по данным литературы	**УД**
Тренировка мочевого пузыря позволяет уменьшить выраженность недержания мочи у женщин	1b
Эффективность тренировки мочевого пузыря после ее прекращения снижается	2
Сравнительная эффективность тренировки мочевого пузыря и препаратов для лечения ургентного недержания мочи до конца не изучена	2
Комбинация тренировки мочевого пузыря с антимускариновыми препаратами не дает дополнительного уменьшения выраженности недержания мочи, но может положительно влиять на учащенное мочеиспускание и ноктурию	1b
Тренировка мочевого пузыря превосходит по эффективности пессарии	1b
Мочеиспускание по времени, в том числе в рамках поведенческой терапии, позволяет улучшить удержание мочи у лиц пожилого возраста, нуждающихся в уходе	1b

Рекомендации представлены в разделе 4.1.3.5.

4.1.3.3. Тренировка мышц тазового дна

Тренировку мышц тазового дна используют для улучшения функции тазового дна и стабильности уретры. Получены определенные данные о том, что улучшение функции мышц тазового дна может подавлять сокращения мочевого пузыря у пациентов с ГАМП [165]. Тренировку мышц тазового дна можно использовать для профилактики недержания мочи, например во время беременности перед родами, у мужчин перед радикальной простатэктомией или в рамках плановой программы восстановления после родов или хирургического лечения. Чаще всего тренировку мышц тазового дна применяют для лечения недержания мочи, и ее можно дополнять биологической обратной связью (с помощью визуальных, тактильных или звуковых стимулов), поверхностной электрической стимуляцией или использованием влагалищных конусов.

4.1.3.3.1. Вопрос

Позволяет ли тренировка мышц тазового дна в виде монотерапии и в сочетании с биологической обратной связью, поверхностной электрической стимуляцией или использованием влагалищных конусов у взрослых мужчин и женщин устранить или уменьшить выраженность недержания мочи или улучшить качество жизни по сравнению с отсутствием лечения, плацебо-терапией или другими консервативными методами, например тренировкой мочевого пузыря, электрической стимуляцией или использованием влагалищных конусов?

4.1.3.3.2. Данные литературы

В недавно проведенном обзоре «Оценка технологий здравоохранения Великобритании» (англ. UK Health Technology Appraisal (HTA)) был проведен анализ роли тренировки мышц тазового дна у женщин со стрессовым недержанием мочи с прямым сравнением с другими методами лечения и в моделях сравнения комбинированного лечения, в которых оценивали различные «наборы» мероприятий [157]. В этом обширном метаанализе проанализированы данные 37 интервенционных и 68 прямых сравнительных исследований, а модели сравнения комбинированного лечения включали 14 различных типов вмешательств из 55 отдельных исследований. При оценке комбинированного лечения использовали прямое и непрямое сравнение, поэтому оно может дать более точную оценку эффекта. В ряде положений отчет повлиял на приведенные данные литературы и рекомендации настоящего руководства. В анализ Агентства исследований и оценки качества медицинского обслуживания (англ. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)) по нехирургическим методам лечения недержания мочи у взрослых женщин наряду со стандартным метаанализом также включены непрямые методы сравнения [162].

4.1.3.3.3. Эффективность тренировки мышц тазового дна при стрессовом, ургентном и смешанном недержании мочи у женщин

Этот вопрос изучался в ряде систематических обзоров [157, 162, 166], в которых отмечается противоречивый характер результатов вследствие плохой методики отчетности и различий в кри-

териях эффективности. В метаанализе показано, что тренировка мышц тазового дна эффективна для устранения или уменьшения выраженности недержания мочи и улучшения качества жизни. Это утверждение справедливо для женщин со стрессовым, ургентным и смешанным недержанием мочи, хотя при смешанном типе влияние менее выражено, чем при стрессовом типе в чистом виде. Авторы Кохрановского обзора, в котором сравнивали различные методы тренировки мышц тазового дна (21 рандомизированное исследование), пришли к выводу, что интенсивность тренировки коррелирует с ее влиянием, а групповые и индивидуальные тренировки обладают сопоставимой эффективностью [167]. Других значимых различий между методами не выявлено.

Длительность эффекта тренировки мышц тазового дна изучали в другом рандомизированном исследовании, в котором приведены результаты 15-летнего наблюдения пациентов, включенных в первое рандомизированное исследование. Они свидетельствуют о низкой приверженности к тренировкам, а в половине случаев пациентам было проведено хирургическое лечение [168]. В различных систематических обзорах оценивалась дополнительная эффективность тренировки мышц тазового дна и тренировки мочевого пузыря [157, 162, 169].

Интерпретацию затрудняют различия в отборе пациентов. В исследованиях получены противоречивые результаты, которые оставляют неясность в степени дополнительного влияния одного метода при его сочетании с другим. Также не определена дополнительная польза биологической обратной связи, поскольку в систематических обзорах авторы пришли к различным выводам [162, 169].

Сравнение тренировки мышц тазового дна с другими методами лечения было проанализировано в отчетах AHRQ и UK HTA 2010 г. [157, 162], в которых рассматривали дополнительные результаты нерандомизированных исследований в рамках сравнения смешанных вариантов лечения. В анализе UK HTA представлены различные результаты исследований по прямому сравнению. В заключение, в отчете HTA путем использования методологии пересмотра подтвержден общий принцип более высокой эффективности сочетания различных типов лечения и повышения их интенсивности.

Эффективность тренировки мышц тазового дна у беременных женщин

В два систематических обзора [170, 171] вошли рандомизированные исследования, в которых участвовали беременные женщины или женщины после родов и в одной группе проводилась тренировка мышц тазового дна. Лечение недержания мочи посредством упражнений в послеродовом периоде повышало вероятность удержания мочи через 12 месяцев.

4.1.3.3.4. Тренировка мышц тазового дна у пожилых пациентов

Влияние тренировки мышц тазового дна у женщин со стрессовым недержанием мочи с возрастом не снижается: в исследованиях, включавших пожилых женщин, основные и дополнительные оцениваемые показатели были сопоставимы с таковыми в исследованиях, в которых участвовали только женщины молодого возраста [135, 164, 172].

4.1.3.3.5. Тренировка мышц тазового дна и радикальная простатэктомия

В Кохрановском обзоре 2015 г. авторы пришли к выводу об отсутствии общего преимущества тренировки мышц тазового дна через 12 месяцев у мужчин с недержанием мочи после радикальной простатэктомии и о неопределенном характере эффективности консервативного лечения [173]. В метаанализе данного обзора показано, что в период от 3 до 12 месяцев после операции в группе тренировки мышц тазового дна большее число пациентов удерживали мочу, что свидетельствует о раннем восстановлении механизма удержания. Эти данные подтверждены в более позднем исследовании [174].

В двух рандомизированных исследованиях показано, что письменные инструкции имеют сопоставимую эффективность с тренировкой под наблюдением [175, 176]. В другом рандомизированном исследовании показано, что тренировка мышц тазового дна эффективна у мужчин, у которых сохраняется недержание мочи в течение не менее года после радикальной простатэктомии, которым не проводилось лечение [177].

В рандомизированном исследовании сравнивали тренировку мышц тазового дна и отсутствие лечения у мужчин, перенесших трансуретральную резекцию предстательной железы. Через 12 месяцев между группами отсутствовали различия в частоте недержания мочи [178].

4.1.3.3.6. Резюме по данным литературы по тренировке мышц тазового дна

Резюме по данным литературы	**УД**
Тренировка мышц тазового дна у женщин с недержанием мочи	
Тренировка мышц тазового дна позволяет уменьшить выраженность недержания и улучшить качество жизни у женщин со стрессовым и смешанным недержанием мочи	1
Более интенсивная тренировка под контролем специалиста с добавлением биологической обратной связи дополнительно повышает эффективность тренировки мышц тазового дна у женщин	1
При 15-летнем наблюдении не сохраняется краткосрочное влияние интенсивной тренировки мышц тазового дна	2
Тренировка мышц тазового дна в раннем послеродовом периоде улучшает показатели удержания мочи через 12 месяцев	1
Тренировка мышц тазового дна при недержании мочи после радикальной простатэктомии	
Тренировка мышц тазового дна ускоряет восстановление удержания мочи после радикальной простатэктомии	1b
Тренировка мышц тазового дна не позволяет полностью устранить недержание мочи после радикальной простатэктомии или трансуретральной резекции предстательной железы	1b
Получены противоречивые данные о повышении эффективности тренировки мышц тазового дна при добавлении тренировки мочевого пузыря, электрической стимуляции или биологической обратной связи	2
Тренировка мышц тазового дна перед радикальной простатэктомией не приносит дополнительной пользы	1b

Рекомендации представлены в разделе 4.1.3.5.

4.1.3.3.7. Электростимуляция

Технические параметры и методы подведения значительно варьируют. Электростимуляцию тазового дна можно проводить в комбинации с другими формами консервативного лечения, например тренировкой мышц тазового дна и биологической обратной связью. Электростимуляцию часто используют у женщин, которые не могут вызвать сокращения, чтобы дать им возможность почувствовать мышцы тазового дна. Электростимуляция также проводится пациентам с ГАМП и ургентным недержанием мочи для подавления сокращений детрузора. Считается, что при ургентном недержании мочи электростимуляция напрямую направлена на тазовое дно и детрузор или мышцы тазового дна или афферентную иннервацию.

4.1.3.3.8. Вопрос

Позволяет ли электростимуляция устранить или уменьшить выраженность недержания мочи или улучшить качество жизни по сравнению с контролем, плацебо-терапией или антимускариновыми препаратами?

4.1.3.3.9. Данные литературы

Большинство данных по электростимуляции получено по женщинам со стрессовым недержанием мочи. Эта тема включена в два отчета по оценке технологий здравоохранения [157, 162] и три систематических обзора [53, 179, 180].

В обзоре, включавшем 15 исследований, использовались различные методы сравнения, но они отличались по оценке превосходства электростимуляции над плацебо-терапией и ее дополнительной пользы при добавлении к тренировке мышц тазового дна. Качество исследований было признано низким вследствие различных параметров стимуляции, режимов лечения и критериев оценки [173].

В анализе подгрупп систематического обзора одного рандомизированного исследования низкого качества, в котором сравнивали электростимуляцию с оксибутинином и тренировкой мышц тазового дна, не показано различий в показателях недержания мочи [181].

В Кохрановском обзоре по электростимуляции у мужчин с недержанием мочи (6 рандомизированных исследований) авторы пришли к выводу, что при краткосрочном наблюдении электростимуляция в некоторой степени усиливает влияние тренировки мышц тазового дна, однако через 6 месяцев различие не сохраняется. После 6 месяцев наблюдения электростимуляция выглядит более эффективной, чем плацебо-стимуляция, с сопоставимым эффектом через 12 месяцев. При этом электростимуляция чаще вызывает нежелательные явления (боль или дискомфорт) [182].

В качестве метода лечения недержания мочи предлагалась электромагнитная стимуляция, но в систематических обзорах получены слабые доказательства ее краткосрочной и отдаленной эффективности [183, 184].

4.1.3.3.10. Резюме по данным литературы по электрической стимуляции

Резюме по данным литературы	**УД**
У взрослых с недержанием мочи электростимуляция позволяет уменьшить выраженность недержания мочи по сравнению с плацебо-терапией и антимускариновыми препаратами	2
Электростимуляция повышает краткосрочную эффективность тренировки мышц тазового дна	2

Рекомендации представлены в разделе 4.1.3.5.

4.1.3.4. Стимуляция заднего большеберцового нерва

Электростимуляция заднего большеберцового нерва основана на генерации электрических импульсов, попадающих в крестцовый центр мочеиспускания через нервы S2–S4 крестцового сплетения. Стимуляция проводится тонкой иглой размером 34 G, введенной чрескожно немного выше медиальной поверхности лодыжки. Также эффективна стимуляция накожным электродом. Цикл лечения обычно включает 12 еженедельных процедур длительностью 30 минут.

4.1.3.4.1. Вопрос

Какова клиническая эффективность чрескожной стимуляции заднего большеберцового нерва по сравнению с плацебо-терапией или альтернативными методами лечения, включая антимускариновые препараты, у пациентов с ургентным недержанием мочи?

4.1.3.4.2. Данные литературы

Чрескожная стимуляция заднего большеберцового нерва

В литературе опубликованы результаты двух 12-недельных рандомизированных исследований, в которых сравнивали чрескожную стимуляцию заднего большеберцового нерва с плацебо-терапией [185, 186], одно сравнительное исследование с толтеродином и трехлетнее продленное исследование с сохранением протокола у пациентов с ургентным недержанием мочи [187, 188]. В них получены убедительные результаты эффективности чрескожной стимуляции заднего большеберцового нерва у женщин с резистентным ургентным недержанием мочи. При совместном рассмотрении они свидетельствуют об уменьшении выраженности ургентного недержания мочи у женщин, у которых неэффективны антимускариновые препараты или которые не переносят побочных эффектов этих препаратов. При этом отсутствуют данные о возможности полного устранения ургентного недержания мочи после чрескожной стимуляции. Кроме того, в лечении ургентного недержания мочи у женщин по эффективности она не превышает толтеродин. Данных литературы недостаточно для того, чтобы сделать выводы об эффективности электростимуляции у мужчин.

Стимуляция заднего большеберцового нерва накожным электродом

В небольшом рандомизированном исследовании оценивали дополнительное влияние стимуляции заднего большеберцового нерва накожным электродом в дополнение к стандартному лечению (тренировка мышц тазового дна и тренировка мочевого пузыря) у женщин пожилого возраста [189]. В конце лечения частота улучшения симптомов была выше в группе комбинированной терапии.

4.1.3.4.3. Резюме по данным литературы по стимуляции заднего большеберцового нерва

Резюме по данным литературы	**УД**
Чрескожная стимуляция заднего большеберцового нерва эффективна при ургентном недержании мочи у женщин, которым не помогают антимускариновые препараты	2b
Программа чрескожной стимуляции заднего большеберцового нерва сохраняет свою эффективность в течение трех лет	1b
Чрескожная стимуляция заднего большеберцового нерва имеет сравнимую эффективность с толтеродином при ургентном недержании мочи у женщин	1b
Стимуляция заднего большеберцового нерва накожным электродом не имеет серьезных нежелательных явлений, описанных для чрескожной стимуляции у пациентов с ургентным недержанием мочи	3
Получены ограниченные данные по эффективности стимуляции заднего большеберцового нерва накожным электродом	2a
Отсутствуют данные по полному устранению недержания мочи на фоне чрескожной стимуляции заднего большеберцового нерва	2b

4.1.3.5. Рекомендации по поведенческой и физиотерапии

Рекомендации	СР
Предлагайте мочеиспускание по времени взрослым с недержанием мочи, у которых есть когнитивные нарушения	Сильная
Предлагайте тренировку мочевого пузыря в качестве терапии первой линии взрослым с ургентным или смешанным недержанием мочи	Сильная
Предлагайте интенсивную тренировку мышц тазового дна под наблюдением длительностью не менее трех месяцев в качестве терапии первой линии у женщин со стрессовым или смешанным недержанием мочи (включая лиц пожилого возраста и в послеродовом периоде)	Сильная
Предлагайте тренировку мышц тазового дна мужчинам после радикальной простатэктомии для ускорения восстановления удержания мочи	Сильная
Программа тренировки мышц тазового дна должна быть максимально интенсивной	Сильная
Не предлагайте электрическую стимуляцию поверхностными электродами (кожными, влагалищными, анальными) в виде монотерапии стрессового недержания мочи	Сильная
Не предлагайте магнитную стимуляцию для лечения недержания мочи или ГАМП у взрослых женщин	Сильная
Предлагайте, если доступно, чрескожную стимуляцию заднего большеберцового нерва при ургентном недержании мочи женщинам, у которых неэффективны антимускариновые препараты	Сильная

4.1.4. Консервативная терапия при смешанном недержании мочи

Примерно у 1/3 женщин с недержанием мочи наблюдается сочетание стрессового и ургентного компонента, и с возрастом частота смешанного типа возрастает. В литературе опубликовано много исследований, которые включали пациентов со смешанным недержанием мочи, но в них редко проводился отдельный анализ пациентов со смешанным недержанием.

4.1.4.1. Вопрос

Отличаются ли результаты консервативного лечения у взрослых со смешанным недержанием мочи от результатов пациентов со стрессовым или ургентным недержанием в чистом виде?

4.1.4.2. Данные литературы

К настоящему времени не проводилось специфических систематических обзоров, в которых бы изучали данный вопрос. Однако в Кохрановском обзоре по тренировке мышц тазового дна [166] авторы пришли к выводу, что она реже приводит к полному устранению смешанного недержания мочи по сравнению со стрессовым недержанием в чистом виде, хотя из публикации непонятно, каким образом этот вывод был сделан.

В небольшом рандомизированном исследовании (n = 71) сравнивали эффективность тренировки мышц тазового дна с инструктирующей аудиозаписью или без нее. В нем показана сопоставимая эффективность при различных типах недержания мочи [190].

После рандомизированного исследования тренировки мышц тазового дна был опубликован анализ пятилетнего наблюдения 88 женщин, в котором у пациентов со смешанным недержанием мочи результаты уступали таковым у больных со стрессовым недержанием в чистом виде [191].

4.1.4.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по консервативной терапии смешанного недержания мочи

Резюме по данным литературы	**УД**
При смешанном недержании мочи тренировка мышц тазового дна менее эффективна, чем при стрессовом недержании в чистом виде	2
Электрическая стимуляция одинаково эффективна при смешанном и стрессовом недержании мочи	1b

Рекомендации	СР
У пациентов со смешанным недержанием мочи вначале необходимо проводить лечение, направленное на наиболее беспокоящие симптомы	Слабая

4.2. Фармакологическое лечение

4.2.1. Антимускариновые препараты

В настоящее время антимускариновые (антихолинергические) препараты считаются краеугольным камнем лечения ургентного недержания мочи. Они различаются по фармакологическому профилю, например аффинности к мускариновым рецепторам и режиму действия, по фармакокинетическим свойствам, например растворимости в липидах и периоду полувыведения, а также по форме дозирования.

Оценку устранения или уменьшения выраженности недержания мочи затрудняет отсутствие стандартизированных критериев «уменьшения» и использование в качестве основного критерия эффективности иных показателей, чем полное устранение. В систематических обзорах показан небольшой общий эффект от лечения, хотя он превосходит плацебо.

Самым частым побочным эффектом считается сухость во рту, но иногда встречаются запоры, нечеткое зрение, усталость и когнитивные расстройства [162].

Оксибутинин быстрого высвобождения представляет собой оригинальный препарат для лечения ургентного недержания мочи. Оксибутинин быстрого высвобождения имеет максимальную вариабельность дозы, включая режим «по требованию», не указанный в инструкции. Форма быстрого высвобождения чаще вызывает побочные эффекты, чем форма с замедленным высвобождением, вследствие различий в фармакокинетике. Трансдермальная система доставки и гель с оксибутинином относятся к альтернативным формам дозирования.

4.2.1.1. Вопрос

Какой антимускариновый препарат превосходит плацебо в устранении или уменьшении выраженности недержания мочи у взрослых и риске нежелательных явлений?

4.2.1.2. Данные литературы

В этом разделе приводятся результаты пяти систематических обзоров, в которых сравнивали отдельные антимускариновые препараты и плацебо [162, 192–197], а также исследования, опубликованные после проведения этих обзоров до апреля 2016 г. В большинстве публикаций средний возраст пациентов составил 55–60 лет. В ряде исследований включали женщин и мужчин, но результаты нельзя обобщать для пациентов обоих полов. В литературе приводятся только краткосрочные показатели устранения или уменьшения выраженности ургентного недержания мочи. При анализе получены убедительные данные о том, что формы дозирования замедленного и быстрого высвобождения дают клинически значимые краткосрочные показатели устранения или уменьшения выраженности ургентного недержания мочи по сравнению с плацебо. Напротив, форма дозирования быстрого высвобождения чаще вызывает побочные эффекты, чем форма замедленного высвобождения [196].

Полное устранение недержания мочи считается наиболее важным оцениваемым критерием. Риск нежелательных явлений лучше всего отражается выходом из исследования по этой причине, хотя это не в полной мере отражает клиническую практику. В таблице 2 представлены результаты последних систематических обзоров [162]. Вкратце, по каждому препарату, для которого оценивалось полное устранение недержания мочи, показано превосходство над плацебо, хотя абсолютный размер эффекта был небольшим. В литературе опубликовано недостаточно данных по влиянию повышения дозы или перехода на другой аналогичный препарат у пациентов, у которых неэффективны антимускариновые препараты в качестве терапии первой линии [198, 199].

Таблица 2. Показатели полного устранения недержания и частота прекращения приема антимускариновых препаратов в рандомизированных исследованиях, в которых описывались эти показатели [162]

Препарат	**Число исследований**	**Пациенты**	**Относительный риск полного устранения недержания мочи (95% ДИ)**	**Число пациентов, которых необходимо пролечить для полного устранения недержания мочи у одного пациента (95% ДИ)**
Излечение недержания мочи				
Фезотеродин	2	2465	1,3 (1,1–1,5)	8 (5–17)
Оксибутинин (включая форму быстрого высвобождения)	4	992	1,7 (1,3–2,1)	9 (6–16)
Пропиверин (включая форму быстрого высвобождения)	**2**	**691**	**1,4 (1,2–1,7)**	**6 (4–12)**
Солифенацин	5	6304	**1,5 (1,4–1,6)**	**9 (6–17)**
Толтеродин (включая форму быстрого высвобождения)	4	3404	1,2 (1,1–1,4)	12 (8–25)
Троспий (включая форму быстрого высвобождения)	4	2677	1,7 (1,5–2,0)	9 (7–12)
Частота прекращения приема из-за нежелательных эффектов				
			Относительный риск прекращения приема (95% ДИ)	**Число пациентов, которых необходимо пролечить для прекращения приема одним пациентом (95% ДИ)**
Дарифенацин	7	3138	1,2 (0,8–1,8)	
Фезотеродин	4	4433	2,0 (1,3–3,1)	33 (18–102)
Оксибутинин (включая форму быстрого высвобождения)	5	1483	1,7 (1,1–2,5)	16 (8–86)
Пропиверин (включая форму быстрого высвобождения)	2	1401	2,6 (1,4–5)	29 (16–27)
Солифенацин	7	9080	1,3 (1,1–1,7)	78 (39–823)
Толтеродин (включая форму быстрого высвобождения)	10	4466	1,0 (0,6–1,7)	
Троспий (включая форму быстрого высвобождения)	6	3936	1,5 (1,1–1,9)	56 (30–228)

4.2.1.2.1. Дарифенацин

Показатели полного устранения недержания мочи для дарифенацина не включены в обзор AHRQ. Частота удержания мочи в группе дарифенацина составила 29–33% по сравнению с 17–18% в группе плацебо [162].

4.2.1.2.2. Оксибутинин в трансдермальной форме

Оксибутинин в трансдермальной форме вызывает статистически значимое уменьшение количества эпизодов недержания мочи и мочеиспусканий за сутки по сравнению с плацебо и другими пероральными формами, но в исследованиях недержание мочи не было основным оцениваемым критерием [162].

Гель с оксибутинином для топического применения превосходит плацебо в уменьшении выраженности ургентного недержания мочи с более высокой пропорцией пациентов с полным устранением симптомов [162, 200].

4.2.2. Сравнение антимускариновых препаратов

Интерес для клинической практики представляет прямое сравнение эффективности и побочных эффектов различных антимускариновых препаратов.

4.2.2.1. Вопрос

Какой из антимускариновых препаратов превосходит другие антимускариновые препараты в устранении или уменьшении выраженности ургентного недержания мочи и/или более выраженном улучшении качества жизни и/или связан с более низким риском нежелательных явлений у взрослых?

4.2.2.2. Данные литературы

Опубликовано более 40 рандомизированных исследований и пять систематических обзоров [162, 181, 192, 194, 197, 201–203]. Практически все первичные исследования спонсировались фармакологическими компаниями. В протоколе часто допускалось повышение дозы экспериментального препарата, без коррекции дозы препарата сравнения.

В целом, эти исследования были спланированы для одобрения препаратов. Они имели короткую длительность (12 недель), а основным оцениваемым критерием было изменение симптомов ГАМП, а не устранение или уменьшение выраженности ургентного недержания мочи, которые обычно оценивали в качестве дополнительных критериев. Применимость результатов этих исследований в реальной клинической практике вызывает сомнение. Большинство исследований имели низкое или умеренное качество [194]. В обзор AHRQ 2012 г. был включен отдельный раздел по сравнению антимускариновых препаратов (табл. 2).

Фезотеродин

По результатам сравнительного рандомизированного исследования фезотеродина (4 и 8 мг), доза 8 мг более эффективна и связана с более высокой частотой нежелательных явлений [198].

Ни один из антимускариновых препаратов не превосходил другие препараты по улучшению качества жизни [194]. Сухость во рту была самым частым побочным эффектом. Данные литературы убедительно показывают, что при повышении дозы препарата увеличивается частота побочных эффектов. Формы препаратов короткого действия с замедленным высвобождением и препараты более длительного действия обычно реже вызывают сухость во рту по сравнению с формами быстрого высвобождения [194, 201]. Оксибутинин быстрого высвобождения чаще вызывает сухость во рту, чем толтеродин быстрого высвобождения и троспий быстрого высвобождения, но реже, чем дарифенацин в дозе 15 мг/сут [194, 201]. Оксибутинин с замедленным высвобождением чаще вызывает сухость, чем толтеродин с замедленным высвобождением, хотя частота сухости умеренной или тяжелой степени сопоставима. При использовании оксибутинина в трансдермальной форме сухость наблюдается реже, чем для оксибутинина быстрого высвобождения и толтеродина с замедленным высвобождением, но при этом у него выше общая частота отказа от лечения вследствие кожных реакций [194]. Солифенацин в дозе 10 мг/сут чаще вызывает сухость во рту, чем толтеродин с замедленным высвобождением [189], а фезотеродин в дозе 8 мг/сут – чем толтеродин в дозе 4 мг/сут [204–206]. Частота отказа от приема препарата сопоставима и не зависит от частоты сухости во рту (дозы препаратов были выбраны с учетом дозы, обычно применяемой в исследованиях, с возможностью эскалации).

4.2.2.3. Резюме по данным литературы по антимускариновым препаратам

Резюме по данным литературы	**УД**
Отсутствуют убедительные данные о более высокой эффективности какого-либо антимускаринового препарата в устранении или уменьшении выраженности ургентного недержания мочи	1b
Более высокие дозы антимускариновых препаратов эффективнее в устранении или уменьшении выраженности ургентного недержания мочи, но при этом повышается частота побочных эффектов	1b
Формы дозирования с замедленным высвобождением и для приема один раз в сутки обычно реже вызывают сухость во рту по сравнению с формами быстрого высвобождения, хотя частота прекращения приема сопоставима.	1b
В отдельных случаях можно повышать дозу антимускариновых препаратов для улучшения клинического эффекта, при этом ожидая увеличение частоты нежелательных явлений	1b
Оксибутинин в трансдермальной форме (пластырь) реже вызывает сухость во рту, чем пероральные антимускариновые препараты, но пациенты чаще отказываются от лечения из-за кожных реакций.	1b

4.2.3. Антимускариновые препараты и нелекарственная терапия

Важное значение имеет выбор между лекарственной и нелекарственной терапией.

4.2.3.1. Вопрос

Имеет ли какой-либо тип антимускариновых препаратов преимущество над другими у взрослых в устранении или уменьшении выраженности ургентного недержания мочи, и/или улучшении качества жизни, и/или риске побочных эффектов по сравнению с альтернативной нелекарственной терапией?

4.2.3.2. Данные литературы

Опубликованы результаты более 100 рандомизированных исследований и обзоров высокого качества [163, 181, 194, 195, 207, 208]. Большинство из этих исследований проводились независимо. В отчете US HTA [181] показано, что исследования были низкого и среднего качества. Основной целью обзора было сравнить различные препараты, используемые для лечения ургентного недержания мочи. В одном исследовании в группе многокомпонентной поведенческой терапии отмечалось более выраженное снижение количества эпизодов недержания по сравнению с оксибутинином с более высокой удовлетворенностью пациентов лечением. У мужчин с симптомами накопления не выявлено различий в эффективности оксибутинина и поведенческой терапии [209].

Комбинация тренировки мочевого пузыря и солифенацина у женщин с ГАМП не повышает эффективность лечения в отношении удержания мочи [210]. В недавно проведенном Кохрановском обзоре, посвященном преимуществу тренировки мышц тазового дна в дополнение к другим активным методам лечения ургентного недержания мочи у женщин, авторы пришли к выводу о недостаточной эффективности такой комбинации [211].

В рандомизированном исследовании [212] показано сопоставимое улучшение субъективных параметров при электростимуляции заднего большеберцового нерва (чрескожной и накожным электродом) и приеме оксибутинина. В другом исследовании, в котором сравнивали толтеродин с замедленным высвобождением с трансвагинальной/анальной электростимуляцией, не выявлено различий в показателях недержания мочи [213].

4.2.3.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по антимускариновым препаратам

Резюме по данным литературы	**УД**
Отсутствуют убедительные данные по превосходству лекарственной терапии над поведенческой в лечении ургентного недержания мочи	1b
Поведенческая терапия дает более высокую удовлетворенность, чем лекарственная	1b
Отсутствуют убедительные данные по превосходству лекарственной терапии над тренировкой мышц тазового дна в лечении ургентного недержания мочи	1b

Рекомендации	СР
При неэффективности консервативной терапии взрослым пациентам с ургентным недержанием мочи показаны антимускариновые препараты	Сильная
По возможности используйте формы антимускариновых препаратов с замедленным высвобождением	Сильная
При неэффективности антимускаринового препарата можно увеличить дозу, предложить альтернативный холиноблокатор, мирабегрон или комбинированную терапию	Сильная
Предлагайте и стимулируйте раннюю оценку эффективности и побочных эффектов у пациентов, принимающих антимускариновые препараты для лечения ургентного недержания мочи	Сильная

4.2.4 Антимускариновые препараты: приверженность к лечению и постоянство приема

Большинство исследований по антимускариновым препаратам были краткосрочными (12 недель). Приверженность к терапии в клинических исследованиях обычно намного выше, чем в клинической практике [214].

4.2.4.1. Вопрос

Соблюдают ли пациенты с ургентным недержанием мочи режим приема антимускариновых препаратов и продолжают ли они принимать их в клинической практике?

4.2.4.2. Данные литературы

Эта тема была повторно проанализирована для написания настоящих рекомендаций [215]. В двух недавно проведенных продленных рандомизированных исследованиях с открытым приемом фезотеродина в дозе 8 мг показатели приверженности через два года составили 49–84% [216, 217]. В большинстве публикаций изучали прием оксибутинина и толтеродина с быстрым и замедленным высвобождением. Через 12 месяцев показатели отказа от лечения были высокими для толтеродина и особенно высокими для оксибутинина (68–95%).

В пяти статьях приводится показатель «медиана дней до прекращения приема» от < 30 дней и 50 дней [218–222]. В системе военного здравоохранения, в которой препараты предоставлялись бесплатно, медиана времени до прекращения приема возросла до 273 дней [219].

Данные по приверженности/постоянству из продленных исследований с открытым приемом можно оспорить, поскольку эти пациенты самостоятельно подтвердили свою приверженность. В анализе базы данных Longitudinal Disease Analyser показано повышение частоты отказа от лечения с 74,8% через год до 87% через три года [223].

В ряде рандомизированных исследований авторы попытались определить факторы, связанные с низкой/более низкой приверженностью или постоянством приема антимускариновых препаратов. К ним относят следующее:

- низкая эффективность (41,3%);
- нежелательные явления (22,4%);
- стоимость (18,7%): более высокие показатели приверженности в исследованиях, в которых препарат предоставлялся бесплатно [219].

Другие причины низкой приверженности включали:

- формы быстрого высвобождения по сравнению с замедленным высвобождением;
- возраст (более низкая приверженность в молодом возрасте);
- нереалистичные ожидания от лечения;
- половые различия (более высокая приверженность у женщин);
- этническая группа (лица афроамериканской расы и малых народностей чаще прекращали прием препаратов или переходили на другой вид лечения).

Кроме того, показатели приверженности зависели от источника данных.

4.2.4.3. Резюме по данным литературы по приверженности к терапии антимускариновыми препаратами

Резюме по данным литературы	**УД**
Пациенты имеют низкую приверженность к терапии антимускариновыми препаратами, и она снижается со временем вследствие отсутствия эффекта, нежелательных явлений и/или стоимости	2
Большинство пациентов прекращают прием антимускариновых препаратов в течение первых трех месяцев	2

4.2.5. Мирабегрон

В 2013 г. мирабегрон стал первым клинически доступным агонистом бета-3-адренорецепторов. Они представляют собой основной тип адренорецепторов, экспрессируемых в гладких мышечных клетках детрузора, и их стимуляция, как считается, вызывает расслабление детрузора.

Применение мирабегрона изучали в спонсируемых исследованиях II и III фазы [224–227]. В двух систематических обзорах исследований, в которых оценивали клиническую эффективность мирабегрона [224, 225, 228], показано его статистически значимое преимущество в дозах 25, 50 и 100 мг перед плацебо в уменьшении количества эпизодов недержания мочи, ургентности и учащенного мочеиспускания за сутки, без различий в частоте побочных эффектов [224]. Показатели сухости во рту в большинстве исследований в группе плацебо составили 35–40%, в группе мирабегрона – 43–50%. Во всех исследованиях наблюдалось статистически значимое изменение только выраженности симптомов, но не полного устранения недержания мочи. Уменьшение количества эпизодов недержания мочи и учащенного мочеиспускания за сутки было сопоставимым вне зависимости от предыдущего приема антимускариновых препаратов. В систематическом обзоре показана сопоставимая с большинством антимускариновых препаратов эффективность мирабегрона в уменьшении числа эпизодов ургентного недержания мочи [229].

Наиболее частыми нежелательными явлениями в группе мирабегрона были артериальная гипертензия (7,3%), назофарингит (3,4%) и ИМП (3%) [224, 227, 230].

В 12-месячном рандомизированном исследовании с активным контролем, в котором сравнивали мирабегрон в дозе 50/100 мг и толтеродин с замедленным высвобождением в дозе 4 мг, эф-

фективность, достигнутая через 12 недель, сохранялась во всех группах на протяжении 12 месяцев. Описанная частота сухости во рту через 12 месяцев составила 43, 45 и 45% для мирабегрона в дозе 50 мг, 100 мг и толтеродина в дозе 4 мг соответственно [230]. В дополнительном анализе рандомизированных исследований выявлено, что клиническое улучшение тяжести ГАМП сопровождается улучшением качества жизни, связанного со здоровьем, а эффективность терапии сохраняется даже при более высокой выраженности недержания мочи [231, 232].

У пациентов, получавших мирабегрон в дозе до 100 мг, не наблюдалось удлинения интервала QT на электрокардиограмме [233] или повышения внутриглазного давления [234], хотя из исследования были исключены больные с неконтролируемой артериальной гипертензией или нарушениями ритма сердца. При приеме различных доз мирабегрона частота побочных эффектов сопоставима [230]. По данным анализа крупной базы данных Canadian Private Drug Plan, у мирабегрона выше приверженность к лечению, чем у антимускариновых препаратов [235]. Необходимо консультировать пациентов, принимающих другие препараты (например, метопролол), об общих путях метаболизма и возможной необходимости коррекции дозы. При одновременном приеме метопролола необходимо контролировать артериальное давление после начала приема мирабегрона с возможной коррекцией дозы метопролола.

При оценке уродинамических параметров у пациентов с сочетанием инфравезикальной обструкции и ГАМП авторы пришли к выводу, что мирабегрон в дозе 50 или 100 мг не оказывает отрицательного влияния на показатели мочеиспускания по сравнению с плацебо [236].

Через 12 месяцев в группе толтеродина и мирабегрона наблюдаются аналогичные показатели приверженности (5,5 и 3,6%), хотя сухость во рту статистически значимо чаще встречалась в группе толтеродина [230]. У пациентов, получавших мирабегрон, улучшение объективных параметров напрямую коррелировало с показателями опросников, включающих вопросы, особенно беспокоящие пациента (шкалы OAB-q и PPBC) [231, 237].

В рандомизированном исследовании показана эффективность комбинации мирабегрона в дозе 50 мг и солифенацина при недостаточном ответе на монотерапию солифенацином в дозе 5 мг. При этом показатели клинически значимого уменьшения выраженности недержания мочи были выше, чем при повышении дозы солифенацина [238].

4.2.5.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по мирабегрону

Резюме по данным литературы	**УД**
Мирабегрон превосходит плацебо в уменьшении выраженности ургентного недержания мочи	1a
Частота нежелательных явлений мирабегрона сопоставима с плацебо	1a
При недостаточной эффективности солифенацина в дозе 5 мг вместо повышения дозы рекомендуется дополнительно назначить мирабегрон	1b

Рекомендации	СР
Предлагайте мирабегрон пациентам с ургентным недержанием мочи и при недостаточной эффективности консервативного лечения	Сильная

4.2.6. Антимускариновые препараты, пожилые пациенты и когнитивные функции

В литературе опубликованы ограниченные данные по лечению пожилых людей с недержанием мочи. Проблемы включают многофакторную этиологию недержания мочи у пациентов пожилого возраста, сопутствующие заболевания, включая когнитивные нарушения, влияние приема других препаратов и риск нежелательных явлений.

Более подробно изучалось влияние антимускариновых препаратов на когнитивную функцию.

4.2.6.1. Вопрос

Каковы сравнительная эффективность и риск побочных эффектов, особенно влияния на когнитивные функции, антимускариновых препаратов при лечении ургентного недержания мочи у мужчин и женщин пожилого возраста?

4.2.6.2. Данные литературы

Опубликовано два систематических обзора [239, 240]. В популяционном когортном исследовании чаще отмечалось нарушение когнитивной функции [241]. В других систематических обзорах отдельно представлены разделы по безопасности и эффективности антимускариновых препаратов у лиц пожилого возраста [162, 194]. В систематическом обзоре, проведенном в 2012 г., получены неубедительные данные по влиянию антимускариновых препаратов на когнитивную функцию [242].

В двух продольных когортных исследованиях пациентов, получавших антимускариновые препараты, выявлено нарушение когнитивной функции, изменение метаболизма в ЦНС и связь с атрофией головного мозга [243, 244]. В целом, к настоящему времени плохо изучено отдаленное влияние антимускариновых препаратов, одобренных для лечения ГАМП, в этой специфической когорте пациентов [245–248].

4.2.6.2.1. Оксибутинин

Получены данные о том, что оксибутинин быстрого высвобождения может вызывать/усиливать когнитивную дисфункцию [245, 247, 249–253]. Недавно опубликованы результаты проспективного когортного исследования, в котором показано кумулятивное нарушение когнитивной функции при длительном применении антихолинергических препаратов, включая оксибутинин [243].

Одновременный прием ингибиторов холинэстеразы и антимускариновых препаратов у пожилых пациентов с когнитивной дисфункцией способствует ее быстрому ухудшению [254].

4.2.6.2.2. Солифенацин

В объединенном анализе [255] показано, что солифенацин не усиливает когнитивную дисфункцию у пожилых людей. Также не выявлено возрастных различий в фармакокинетических свойствах солифенацина, хотя частота нежелательных явлений выше у пациентов старше 80 лет. Препарат не влияет на когнитивную функцию у здоровых добровольцев пожилого возраста [253]. В анализе подгрупп крупного исследования солифенацин в дозе 5–10 мг улучшал симптомы и качество жизни у пациентов ≥75 лет, у которых был неэффективен толтеродин [256]. У пациентов ≥ 65 лет с легким когнитивным расстройством отсутствуют дополнительные возрастные различия в эффективности, а частота большинства побочных эффектов ниже, чем у оксибутинина быстрого высвобождения [252, 257].

4.2.6.2.3. Толтеродин

В литературе не описано возрастных различий в эффективности, хотя у пожилых пациентов выше частота отказа от приема препарата как для толтеродина, так и для плацебо [245]. В двух рандомизированных исследованиях, которые включали пожилых людей, эффективность и профиль побочных эффектов сопоставимы с таковыми у молодых пациентов [258–261]. В дополнительном анализе показано небольшое влияние на когнитивную функцию. В одном нерандомизированном сравнительном исследовании частота депрессии у пожилых пациентов, получавших толтеродин с замедленным высвобождением, была ниже по сравнению с оксибутинином быстрого высвобождения [262].

4.2.6.2.4. Дарифенацин

В двух рандомизированных исследованиях у пожилых пациентов (первое у лиц с ургентным недержанием мочи, второе у здоровых добровольцев) показана эффективность дарифенацина и отсутствие риска когнитивных нарушений по сравнению с плацебо, по результатам тестов для оценки памяти [263, 264]. В другом исследовании, в котором дарифенацин сравнивали с оксибутинином быстрого высвобождения, эффективность препаратов была сопоставимой, но нарушение когнитивной функции чаще наблюдалось в группе оксибутинина с замедленным высвобождением [247].

4.2.6.2.5. Троспия хлорид

Считается, что троспия хлорид не проникает через гематоэнцефалический барьер у здоровых лиц вследствие характеристик молекулы (четвертичный амин с гидрофильными свойствами). В двух исследованиях (EEG) у здоровых добровольцев не обнаружено негативного влияния препарата в отличие от редких побочных эффектов у лиц, принимавших толтеродин и оксибутинин [265, 266]. В литературе нет данных по сравнительной эффективности и профилю побочных эффектов троспия в различных возрастных группах, однако результаты свидетельствуют об отсутствии влияния на когнитивную функцию [248, 267] и превосходстве по эффективности над плацебо у пожилых пациентов [268].

4.2.6.2.6. Фезотеродин

В объединенном анализе результатов рандомизированных исследований по фезотеродину у пациентов старше 75 лет подтверждена эффективность только дозы 8 мг [216]. У больных этой возрастной группы ниже приверженность к лечению, но влияние препарата на психическое состояние не оценивалось [206, 216, 269]. В недавно опубликованном рандомизированном исследовании показано, что у здоровых лиц пожилого возраста влияние фезотеродина на когнитивную функцию через 12 недель сопоставимо с плацебо [270].

4.2.6.2.7. Препараты для лечения стрессового недержания мочи у пожилых пациентов
Рандомизированные исследования, в которых сравнивали дулоксетин и плацебо, включали женщин в возрасте до 85 лет, но при этом не проводился анализ со стратификацией по возрасту [195, 271, 272].

4.2.6.2.8. Мирабегрон
В литературе нет опубликованных данных по применению мирабегрона у пожилых пациентов с недержанием мочи [273].

4.2.6.2.9. Применимость данных к общей популяции пожилых пациентов
Пока неизвестно, насколько можно экстраполировать данные объединенных анализов и анализов подгрупп на общую популяцию пожилых пациентов. Наиболее информативные данные по частоте антимускариновых побочных эффектов могут быть получены из популяционных исследований [241]. При назначении антихолинергических препаратов у пожилых пациентов необходимо объективно оценить когнитивную функцию и наблюдать за ее изменением [274]. В настоящее время не достигнуто консенсуса по оптимальному методу определения изменений когнитивной функции [254, 275].

4.2.6.2.10. Антихолинергическая нагрузка
Различные препараты обладают антихолинергическим эффектом, поэтому необходимо учитывать их кумулятивное влияние на когнитивную функцию [276].

4.2.6.2.11. Вопрос
Какое влияние антихолинергических препаратов на когнитивную функцию у пожилых пациентов, страдающих от недержания мочи, определенное по специальной шкале влияния (Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB))?

4.2.6.2.12. Данные литературы
К настоящему времени не проводилось исследований конкретно у пожилых пациентов с недержанием мочи, но доступны результаты обсервационных когортных исследований по риску побочных эффектов в общей популяции пожилых лиц. В двух источниках представлен список препаратов с антихолинергическими свойствами [276, 277].

В двух систематических обзорах крупных ретроспективных когортных исследований показана связь между длительным приемом антихолинергических препаратов и когнитивной дисфункцией [278, 279].

В продольных исследованиях у пожилых пациентов длительностью от 2 до 4 лет частота снижения когнитивной функции была выше у лиц, принимавших истинные антихолинергические препараты и препараты с их свойствами [243, 244, 280, 281].

4.2.6.3. Резюме по данным литературы и дополнительные рекомендации по применению антихолинергических препаратов у пожилых пациентов

Резюме по данным литературы	**УД**
Все антимускариновые препараты эффективны у пожилых пациентов	1b
Мирабегрон эффективен и безопасен у пожилых пациентов	1b
У пожилых пациентов влияние препаратов с антихолинергическим эффектом на когнитивную функцию имеет кумулятивный характер и усиливается при длительном приеме	2
Оксибутинин может ухудшать когнитивную функцию у пожилых пациентов	2
Солифенацин, дарифенацин, фезотеродин и троспий не вызывают ухудшения когнитивной функции у пожилых пациентов	1b

Рекомендации	СР
С осторожностью назначайте антимускариновые препараты на длительное время пожилым лицам с когнитивной дисфункцией или риском ее развития	Сильная

4.2.6.4. Направление дальнейших исследований

- Во всех исследованиях показатели полного устранения недержания мочи необходимо оценивать по дневникам мочеиспускания.
- Какова относительная частота побочных эффектов в отношении когнитивной функции у антимускариновых препаратов?

4.2.7. Препараты для лечения стрессового недержания мочи

Дулоксетин ингибирует на пресинаптическом уровне обратный захват нейротрансмиттеров, серотонина (5-HT) и норадреналина. Увеличение концентрации 5-HT и норадреналина в синаптической щели в крестцовом отделе спинного мозга повышает стимуляцию рецепторов срамных двигательных нейронов, которые в свою очередь повышают тонус в покое и силу сокращения поперечнополосатого сфинктера уретры.

4.2.7.1. Вопросы

- Позволяет ли дулоксетин полностью устранить или уменьшить выраженность недержания мочи и/или улучшить качество жизни у взрослых по сравнению с отсутствием лечения?
- Позволяет ли дулоксетин полностью устранить или уменьшить выраженность недержания мочи и/или улучшить качество жизни у взрослых в большей степени или имеет ли он более низкую частоту побочных эффектов по сравнению с другими методами лечения?

4.2.7.2. Данные литературы

Эффективность дулоксетина в лечении стрессового или смешанного недержания мочи у женщин оценивали в двух систематических обзорах [195, 271, 272].

Результаты показали уменьшение выраженности недержания мочи по сравнению с плацебо без четкого различия между стрессовым и смешанным типом. Авторы другой публикации отметили отсутствие недержания мочи примерно у 10% пациентов. В исследовании, в котором в качестве основного оцениваемого критерия был показатель опросника I-QoL, статистически значимых изменений не наблюдалось. В другом исследовании, в котором сравнивали дулоксетин в дозе 80 мг/сут, тренировку мышц тазового дна, их комбинацию и плацебо [282], дулоксетин превосходил упражнения и плацебо по уменьшению выраженности недержания.

Общее улучшение и качество жизни были выше в группе комбинированного лечения по сравнению с отсутствием лечения. При этом авторы не выявили различий между группой тренировки мышц тазового дна и отсутствием лечения.

В двух исследованиях с открытым приемом и длительностью наблюдения один год и более оценивали отдаленное влияние дулоксетина на уменьшение выраженности стрессового недержания, однако в обоих исследованиях отмечалась высокая частота отказа от приема препарата [283, 284].

Во всех исследованиях отмечалась высокая частота прекращения приема препарата, что связано с отсутствием эффективности и высокой частотой побочных эффектов, например тошноты и рвоты (40% и более), сухости во рту, запоров, головокружения, нарушения сна, сонливости и усталости [283, 284].

В систематическом обзоре выявлено превосходство дулоксетина перед плацебо у женщин с ургентным недержанием мочи, а также более высокий риск нежелательных явлений [272].

4.2.7.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по препаратам для лечения стрессового недержания мочи

Резюме по данным литературы	**УД**
Дулоксетин в дозе 40 мг 2 р/сут уменьшает выраженность стрессового недержания мочи у женщин	1a
Дулоксетин вызывает серьезные побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта и ЦНС, что приводит к высокой частоте отказа от приема, хотя эти симптомы наблюдаются только в течение первых недель приема	1a

Рекомендации	СР
Дулоксетин можно предлагать отдельным пациентам со стрессовым недержанием мочи, если не показано хирургическое лечение	Сильная
Вследствие высокой частоты побочных эффектов следует титровать дозу при назначении и отмене дулоксетина	Сильная

4.2.8. Эстрогены

Эстрогенные препараты, включая конъюгированные эстрогены, эстрадиол, тиболон и ралоксифен, используются для заместительной гормональной терапии у женщин с возрастной или хирургической менопаузой.

Пероральные, трансдермальные и вагинальные формы дозирования эстрогенов оценивали в лечении недержания мочи. Доступные данные литературы свидетельствуют о том, что вагинальный путь введения эстрогенов, например эстрадиола и эстриола, не повышает риск тромбоэмболии, гипертрофии эндометрия и рака молочной железы в отличие от системного введения [285–287]. Местная терапия используется преимущественно для лечения симптомов атрофии влагалища у женщин постменопаузального возраста.

4.2.8.1. Вопросы

- Позволяет ли вагинальный (местный) путь введения эстрогенов полностью устранить или уменьшить выраженность недержания мочи у женщин по сравнению с отсутствием лечения или другими видами лечения?
- Позволяет ли пероральный (системный) прием эстрогенов полностью устранить или уменьшить выраженность недержания мочи у женщин по сравнению с отсутствием лечения?

4.2.8.2. Данные литературы

Местная терапия эстрогенами

В недавно проведенном систематическом Кохрановском обзоре проанализировали местную терапию эстрогенами у женщин постменопаузального возраста [285]. Позднее был опубликован описательный обзор эстрогенной терапии при заболеваниях мочеполовой системы [288]. К сентябрю 2012 г. в литературе не опубликовано новых рандомизированных исследований. В Кохрановском обзоре (дата поиска – июнь 2012 г.) показано, что при вагинальном введении эстрогены позволяют уменьшить выраженность недержания мочи при краткосрочном наблюдении [285]. В обзор включены небольшие исследования низкого качества, в которых сравнивали вагинальную терапию с фенилпропаноламином, тренировкой мышц тазового дна, электростимуляцией и ее применение в комбинации с хирургическим лечением стрессового недержания мочи. Местная терапия уступает по эффективности уменьшения выраженности недержания мочи тренировке мышц тазового дна, но по другим показателям недержания мочи различий не наблюдалось. В исследовании местной терапии эстрогенами, в котором сравнивали вагинальные кольца и пессарии, не обнаружено различий в показателях недержания мочи, хотя женщины отдавали предпочтение вагинальным кольцам. В другом исследовании не наблюдалось нежелательных явлений при вагинальном введении эстрадиола в течение более двух лет по поводу вульвовагинальной атрофии [289].

Для вагинального введения эстрогенов можно использовать конъюгированные лошадиные эстрогены, эстриол или эстрадиол в вагинальных пессариях, кольцах или кремах. В литературе отсутствуют данные о преимуществе какого-либо типа эстрогенов или вида вагинальной терапии. Идеальная длительность лечения и отдаленные эффекты до конца не определены. В рандомизированном исследовании, в котором сравнивали кольцевой пессарий с эстрадиолом и оксибутинин с замедленным высвобождением, получены сопоставимые результаты [290].

В рандомизированном исследовании женщин постменопаузального возраста отмечена эффективность добавления интравагинального эстриола к электростимуляции и тренировке мышц тазового дна [291].

Системное введение эстрогенов

В дополнительном анализе исследований по гормональной заместительной терапии с основными оцениваемыми показателями, не относящимися к мочеполовой системе, определяли изменение выраженности недержания мочи. В крупных исследованиях по применению конъюгированных лошадиных эстрогенов частота развития или ухудшения недержания мочи была выше по сравнению с плацебо [292–295], хотя в рандомизированном исследовании не показано, что ралоксифен способствует развитию или усилению недержания мочи [296]. Результаты трех небольших рандомизированных исследований перорального приема эстриола или эстрадиола в качестве гормональной заместительной терапии по поводу вульвовагинальной атрофии свидетельствуют об уменьшении выраженности недержания мочи, хотя данные литературы противоречивы [53, 297, 298].

4.2.8.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по терапии эстрогенами

Резюме по данным литературы	**УД**
Вагинальная терапия эстрогенами на короткий период времени уменьшает выраженность недержания мочи у женщин постменопаузального возраста	1a
Неоадъювантная или адъювантная местная терапия эстрогенами не повышает эффективность хирургического лечения недержания мочи	2
Системная гормон-заместительная терапия с применением конъюгированных лошадиных эстрогенов повышает риск развития недержания мочи у женщин, удерживающих мочу, и усиливает имеющееся недержание	1a

Рекомендации	СР
Женщинам постменопаузального возраста с недержанием мочи показана вагинальная терапия эстрогенами, особенно при наличии других симптомов вульвовагинальной атрофии	Сильная
Вагинальная терапия эстрогенами должна проводиться длительное время. При наличии в анамнезе рака молочной железы необходима консультация онколога	Слабая
При развитии или усилении недержания мочи у женщин, принимающих пероральные конъюгированные лошадиные эстрогены в качестве гормон-заместительной терапии, необходимо обсудить альтернативные виды лечения	Сильная
Информируйте женщин, принимающих эстрадиол перорально, у которых развивается недержание мочи, о низкой вероятности уменьшения выраженности недержания в случае прекращения приема	Сильная

4.2.9. Десмопрессин

Десмопрессин представляет собой синтетический аналог вазопрессина (также известного как антидиуретический гормон). Его можно принимать перорально, интраназально или в инъекционной форме. Десмопрессин чаще всего используют для лечения несахарного диабета и ночного энуреза (при приеме на ночь).

4.2.9.1. Вопросы

- Позволяет ли десмопрессин полностью устранить или уменьшить выраженность недержания мочи и/или улучшить качество жизни у взрослых по сравнению с отсутствием лечения?
- Более ли низкая частота побочных эффектов десмопрессина у взрослых с недержанием мочи по сравнению с другими методами лечения?

4.2.9.2. Данные литературы

4.2.9.2.1. Уменьшение выраженности недержания мочи

Лишь в нескольких исследованиях оценивали эффективность десмопрессина в лечении недержания мочи. К настоящему времени отсутствуют данные о влиянии десмопрессина на недержание мочи в ночное время, хотя он уменьшает выраженность ночной полиурии, особенно у детей [299]. В рандомизированном исследовании, в котором сравнивали десмопрессин и плацебо, недержание мочи в дневное время было основным оцениваемым критерием. В течение первых 4 часов после приема десмопрессина наблюдалось уменьшение выраженности недержания мочи у женщин [300]. В настоящее время отсутствуют данные по показателям полного устранения недержания мочи и сравнительные данные с другими нелекарственными методами лечения.

4.2.9.2.2. Мониторинг гипонатриемии

Использование десмопрессина связано с риском развития гипонатриемии (пожалуйста, обратитесь к рекомендациям ЕАУ по СНМ у мужчин [30]).

4.2.9.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по десмопрессину

Резюме по данным литературы	**УД**
Риск недержания мочи снижается в течение 4 часов после перорального приема десмопрессина, но не позднее этого	1b
Постоянное применение десмопрессина не уменьшает выраженности и не устраняет недержание мочи	1b
Постоянное применение десмопрессина может привести к гипонатриемии	3

Рекомендации	СР
Рекомендуйте десмопрессин пациентам, которым необходимо краткосрочное устранение стрессового недержания мочи в дневное время, и информируйте их о том, что это показание нерецептурное	Сильная
При использовании десмопрессина необходимо контролировать уровень натрия в крови	Сильная
Не используйте десмопрессин для длительного лечения недержания мочи	Сильная

4.2.10. Лекарственная терапия при смешанном недержании мочи

4.2.10.1. Вопрос

Отличаются ли результаты лекарственной терапии у взрослых со смешанным недержанием мочи по сравнению со стрессовым или ургентным недержанием в чистом виде?

4.2.10.2. Данные литературы

Во многие рандомизированные исследования включали пациентов со смешанным недержанием мочи с преобладанием стрессового или ургентного компонента, но лишь в ряде из них отдельно проанализированы результаты у больных со смешанным недержанием по сравнению со стрессовым или ургентным недержанием в чистом виде.

Толтеродин

В рандомизированном исследовании, включавшем 854 женщины со смешанным недержанием мочи, толтеродин с замедленным высвобождением был эффективен в уменьшении выраженности ургентного недержания мочи, без изменений стрессового компонента, свидетельствуя о том, что наличие стрессового недержания не влияло на эффективность коррекции ургентного компонента [301]. В другом исследовании (n = 1380) эффективность толтеродина в уменьшении ургентности и ургентного недержания мочи не зависела от наличия стрессового компонента [302]. Аналогичные результаты получены для солифенацина [303, 304].

Дулоксетин

В рандомизированном исследовании, в котором сравнивали дулоксетин и плацебо у 588 женщин, участников разделили на группы с преобладанием стрессового компонента, ургентного компонента или сбалансированного смешанного недержания мочи. Дулоксетин был эффективен в уменьшении выраженности недержания мочи и улучшении качества жизни во всех подгруппах [305].

После дополнительного анализа соответствующих подгрупп рандомизированного исследования (n = 553) показана сопоставимая эффективность дулоксетина в лечении стрессового и смешанного недержания мочи [306].

4.2.10.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по лекарственной терапии смешанного недержания мочи

Резюме по данным литературы	УД
Ограниченные данные свидетельствуют о том, что антимускариновые препараты эффективны для уменьшения выраженности ургентного компонента у пациентов со смешанным недержанием мочи	2
Дулоксетин эффективен для уменьшения выраженности стрессового и ургентного компонента у пациентов со смешанным недержанием мочи	1b

Рекомендации	СР
Пациентам со смешанным недержанием мочи вначале необходимо проводить лечение, направленное на наиболее беспокоящие симптомы	Слабая
Предлагайте антимускариновые препараты или агонисты бета-3-адренорецепторов пациентам со смешанным недержанием мочи с преобладанием ургентного типа	Сильная
Дулоксетин показан пациентам со смешанным недержанием мочи, у которых неэффективны другие методы консервативного лечения и которые не заинтересованы в полном устранении недержания	Сильная

4.3. Хирургическое лечение

Согласно рекомендациям Национального института здоровья и клинического совершенства (NICE) [53], рабочая группа считает, что хирурги и центры, в которых проводится хирургическое лечение, должны:

- иметь достаточный опыт выполнения каждой операции;
- не проходить обучение у специалиста, не обладающего должной квалификацией;
- выполнять достаточное число операций для поддержания опыта хирурга и бригады;
- при необходимости предлагать альтернативные методы хирургического лечения;
- при необходимости заниматься осложнениями хирургического лечения;
- если необходимо, подбирать удобный график отдаленного наблюдения.

В настоящем разделе представлены варианты хирургического лечения в следующих ситуациях:

- женщины с неосложненным стрессовым недержанием мочи. Это подразумевает женщин, которые не планируют беременность, и отсутствие в анамнезе хирургического лечения, нейрогенной дисфункции нижних мочевыводящих путей и симптоматического пролапса ОМТ;
- женщины с осложненным стрессовым недержанием мочи. Нейрогенная дисфункция описана в рекомендациях ЕАУ по нейрогенной дисфункции нижних мочевыводящих путей [2];
- сопутствующий пролапс ОМТ включен в настоящие рекомендации в отношении лечения недержания мочи, но в них не приводятся комментарии по лечению самого пролапса;
- мужчины со стрессовым недержанием мочи, преимущественно после радикальной простатэктомии без неврологической патологии нижних мочевыводящих путей;
- пациенты с недержанием мочи и резистентной гиперактивностью детрузора.

Хотя необходимо оценивать результаты хирургического лечения в абсолютных показателях, также важно учитывать сопутствующие осложнения, нежелательные явления и стоимость. Параметры, по которым оценивается хирургическое лечение стрессового недержания мочи, включают:

- показатели удержания и количество эпизодов недержания;
- описанные пациентами показатели эффективности;
- общие и специфические осложнения;
- общее, специфическое (недержание мочи) и связанное (сексуальная функция и функция кишечника) качество жизни.

В этой связи следует учитывать, что многие методы больше не доступны, вследствие чего нельзя применить рекомендации к современным вариантам. Рабочая группа добавила сильную рекомендацию о том, что новые методы можно использовать только в рамках структурированной исследовательской программы, с оценкой их эффективности в реестре.

4.3.1. Женщины с неосложненным стрессовым недержанием мочи

4.3.1.1. Синтетические слинги

В ранних исследованиях показано, что слинги должны быть сделаны из монофиламентного нерассасывающегося материала, обычно полипропилена, и сконструированы в виде сетки шириной 1–2 см с относительно большим размером пор (макропористая). В настоящее время синтетические слинги представляют собой наиболее частый метод хирургического лечения стрессового недержания мочи у женщин в Европе.

Безопасность синтетических слингов

В популяционном исследовании, проведенном в Шотландии, которое включало более 16 000 женщин со стрессовым недержанием мочи, показана сопоставимая частота осложнений слинговых и других операций, что свидетельствует о безопасности слинговых вмешательств [307]. Однако по данным недавно опубликованного исследования, в которое вошло более 92 000 женщин из базы Национальной системы здравоохранения, при использовании более свободных критериев и длительном наблюдении частота осложнений оказалась значительно выше (9,8%). Эти данные указывают, что, как и другие операции для коррекции стрессового недержания мочи, установка синтетических слингов может сопровождаться осложнениями, вследствие чего требуется заполнять подробное информированное согласие.

4.3.1.1.1. Вопросы

Какова эффективность в устранении стрессового недержания мочи и частота осложнений у женщин в течение года:

- при установке синтетических слингов по сравнению с кольпосуспензией по Берчу;
- одного метода установки синтетических слингов по сравнению с другим методом;
- установки синтетического слинга в одном направлении по сравнению с другим направлением;
- кольпосуспензии по сравнению с фасциальными слингами?

4.3.1.1.2. Данные литературы

Для написания настоящих рекомендаций был проведен новый метаанализ.

В 2016 г. опубликован Кохрановский обзор, посвященный открытой позадилонной кольпосуспензии в лечении недержании мочи [308]. Согласно его результатам, через 1–5 лет после кольпосуспензии показатели удержания мочи составляют 85–90%, а через 5 лет – 70%. При сравнении кольпосуспензии и слингов не выявлено различий в субъективной или объективной оценке недержания мочи в любые сроки после операции (1–5 лет и 5 лет и более). При анализе подгрупп выявлено превосходство аутологичных фасциальных слингов над кольпосуспензией через 5 лет наблюдения. В рандомизированном исследовании, в котором сравнивали кольпосуспензию по Берчу и аутологичные слинги, показатели удержания мочи в обеих группах значительно снизились со временем. Через 5 лет они составили 24,1% в группе кольпосуспензии и 30,8% в группе фасциальных слингов, а удовлетворенность была выше в группе слингов (83 и 73%), что связано со степенью удержания мочи [309]. Частота нежелательных явлений в обеих группах была сопоставима (10 и 9% соответственно), хотя инфравезикальная обструкция наблюдалась только в группе слингов.

В целом, открытая позадилонная кольпосуспензия не уступает установке слинга по травматичности и осложнениям. После кольпосуспензии чаще развивается пролапс ОМТ, а после установки слинга – затруднения мочеиспускания [308].

Трансобтураторные и позадилонные слинги

В 2017 г. проведен Кохрановский обзор и метаанализ, посвященный установке слингов женщинам со стрессовым недержанием мочи, охватывающий период с января 1947 г. по июнь 2014 г. [310]. В 55 исследованиях получены данные умеренного качества, но сравнимые субъективные показатели эффективности при установке позадилонных и трансобтураторных слингов (71–97 и 62–98% соответственно) и наблюдении до года. Различий в частоте объективного устранения недержания мочи не выявлено. В ряде исследований представлены средне- (1–5 лет) и долгосрочные результаты (более 5 лет), и в них также не обнаружено различий в субъективных показателях устранения недержания мочи. При длительном наблюдении они составляют 51–88 и 43–92% в группе позадилонной уретропексии свободной синтетической петлей (TVT) и петлевой уретропексии трансобтураторным доступом (TOT) соответственно.

Несмотря на низкую частоту нежелательных явлений, при установке позадилонных слингов выше частота перфорации мочевого пузыря (4,5 и 0,6%) и расстройств мочеиспускания; в группе TOT ниже частота повреждения сосудов и соседних органов, время операции, объем кровопотери и длительность госпитализации.

После операции TOT ниже риск расстройств мочеиспускания, но чаще появляется боль в паховой области (6,4 и 0,6%) в отличие от боли в надлонной области (0,8 и 2,4% соответственно). Общий риск эрозии влагалища низкий и сопоставим в обеих группах (2,1% для TVT и 2,4% для TOT). Частота повторных операций выше после установки слинга TOT (ОР = 8,79, 95% ДИ 3,36–23), однако данные литературы имеют низкое качество.

При установке слинга TVT в направлении снизу вверх эффективность на 10% выше, чем в направлении сверху вниз, в отношении субъективного устранения недержания мочи; кроме того, такой подход реже вызывает расстройства мочеиспускания, перфорацию мочевого пузыря и эрозию влагалища.

В анализе исследования TOMUS (рандомизированное исследование эквивалентности операции TVT и TOT в лечении стрессового недержания мочи у женщин) подтверждена сопоставимая эффективность через 12 месяцев, но она отличается через 24 месяца (показатели объективного устранения недержания 77,3 и 72,3% соответственно). Субъективных показателей эффективности недостаточно для подтверждения эквивалентности. Показатели удовлетворенности (86,3 и 88,1%), развития ургентного недержания мочи (0 и 0,3%) и эрозии сетки (4,4 и 2,7%) не отличались между позадилонным и трансобтураторным доступом. Субъективные и объективные показатели эффективности снижаются со временем, и два доступа не эквивалентны через 24 и 60 месяцев, с небольшим преимуществом позадилонного доступа, но высокими показателями удовлетворенности в обеих группах [311]. Кумулятивная частота серьезных нежелательных явлений через 24 месяца почти в два раза выше в группе TVT, чем в группе TOT, но они развиваются намного реже на втором году наблюдения [312].

Экономическая оценка позадилонных и трансобтураторных слингов при наблюдении более 5 лет показывает превосходство операции TOT [313].

В рандомизированных исследованиях получены 10-летние данные наблюдения по слингам TVT, ксенографтам и аутологичным фасциальным слингам. Показатели удержания мочи составили 31,7, 50,8 и 16,7% соответственно для TVT, аутологичных слингов и фасциальных слингов PelvicolTM по сравнению с 55, 48 и 22% через год наблюдения. Показатели повторных операций со-

ставили 3,2% в группе TVT и 13,1% в группе Pelvicol. После установки аутологичных слингов не требовалось повторных вмешательств [314]. Показатели удовлетворенности составили 69,3, 70,1, 52,6% для слингов TVT, аутологичных слингов и слингов Pelvicol. В рандомизированном исследовании с длительным наблюдением, в котором сравнивали операцию TVT и TOT (изнутри кнаружи), показатели объективного устранения недержания мочи составили 79,3 и 69,4% через 95 месяцев, однако субъективные показатели составили 74,1 и 61,3% соответственно. Отдаленная частота осложнений составила 43,1 и 27,4% соответственно (p = 0,07) [315].

Операции у женщин с ожирением

В литературе представлены противоречивые данные по эффективности антистрессовых операций у женщин с ожирением. Результаты дополнительного анализа рандомизированного исследования, в котором сравнивали операции TVT и TOT в лечении женщин со стрессовым недержанием мочи, свидетельствуют о более низкой эффективности по сравнению с пациентками с нормальным весом. При стратификации женщин по индексу массы тела (< 30 и > 30) не выявлено различий в объективных показателях эффективности (отрицательный кашлевой тест) через год (85,6 и 67,8%) и 5 лет (87,4 и 65,9%) и субъективных показателях (отсутствие симптомов стрессового недержания мочи) через год (85,8 и 70,7%) и 5 лет (76,7 и 53,6% соответственно). У 6,7 и 16,3% женщин с отрицательным кашлевым тестом через год наблюдения развилось стрессовое недержание мочи к 5 годам после операции [316, 317].

Напротив, краткосрочные объективные показатели (отрицательный кашлевой тест) эффективности слинга одного разреза MiniArc через два года сопоставимы у женщин с ожирением и без него (81 и 86% соответственно); в обеих группах наблюдалось аналогичное улучшение показателя опросников Urinary Distress Inventory 6 и Incontinence Impact questionnaire 7 [318].

Отдаленные результаты синтетических слингов (> 5 лет)

В рандомизированных исследованиях по синтетическим слингам редко публикуют результаты отдаленного наблюдения, и чаще они представлены в когортных исследованиях. При оценке долгосрочных результатов (9 лет) исследования E-TOT с рассылкой опросников по почте субъективные показатели эффективности составили 71,6% (очень хорошее улучшение) по шкале Patient's Global Impression of Improvement (PGI-I). Эффективность через 9 лет наблюдения ниже, чем через год (80%), но сравнима с трехлетними показателями (73,1%). При этом 8% женщин выполнена повторная операция, частота экструзии/эрозии слинга составила 4,5%, а боли/дискомфорта в паховой области – 4,32% (потребовало лечения только в 1,4% случаев) [319].

В крупной когорте пациентов при длительности наблюдения 10 лет подтверждено сохранение эффективности трансобтураторных слингов, с показателями полного удержания мочи 92% (160 из 168 пациентов, доступных для исследования). В течение 10 лет у 14% пациентов развились симптомы ГАМП. Единственным прогностическим фактором рецидива стрессового недержания мочи была неэффективность ранее проводимой антистрессовой операции (отношение риска 5,34, 95% ДИ 2,61–11,9; p = 0,009) [320].

При отдаленном наблюдении пациентов после операции TVT показатели уменьшения выраженности или устранения недержания мочи через 5, 7, 11 и 17 лет составили 95,3, 97,6, 97,0 и 87,2% соответственно [321].

В другом когортном исследовании операции TVT показатели объективного устранения недержания мочи через 10 лет наблюдения составили 89,9%, а субъективного – 76,1%. В целом, 82,6% пациентов остались высоко удовлетворенными результатами операции [322].

Установка в направлении от кожи к влагалищу по сравнению с направлением от влагалища к коже

В Кохрановском обзоре по синтетическим слингам у женщин со стрессовым недержанием мочи не выявлено различий в кратко- и среднесрочных показателях субъективного устранения недержания мочи между установкой слинга в медиально-латеральном и латерально-медиальном направлении, хотя качество данных было умеренным [310]. Расстройства мочеиспускания чаще встречались при установке слинга в медиально-латеральном направлении, но он сопровождался более низкой частотой перфорации влагалища (ОР 0,25, 95% ДИ 0,12–0,53; 3 исследования). Вследствие низкого качества данных остается непонятным, объясняет ли низкая частота перфорации влагалища более низкую частоту эрозии слинга.

В метаанализе рандомизированных исследований не выявлено статистически значимых различий по эффективности между двумя подходами, но при установке слинга в медиально-латеральном направлении ниже частота перфорации влагалища (2,6 и 11,8%, ОР 0,21, p = 0,0002) [323].

В проспективном нерандомизированном исследовании двух техник при пятилетнем наблюдении показаны очень высокие объективные показатели эффективности (82,6 и 82,5% соответственно) без различий между группами [324].

При дополнительном анализе исследования E-TOT (посвященное операции TOT в лечении женщин со смешанным недержанием мочи, по данным КУДИ) не выявлено различий в субъективных показателях эффективности между установкой слинга изнутри кнаружи и снаружи внутрь (63,2 и 65,5% соответственно; ОР 1,11, 95% ДИ 0,33–3,70, p > 0,999) через 9 лет наблюдения [325].

4.3.1.2. Регулируемые слинги

4.3.1.2.1. Вопросы

- Позволяют ли регулируемые слинги полностью устранить стрессовое недержание мочи и улучшить качество жизни у женщин или имеют ли они осложнения?
- Насколько эффективны регулируемые слинги по сравнению с другими методами хирургического лечения стрессового недержания мочи?

4.3.1.2.2. Данные литературы

К настоящему времени не проводилось рандомизированных исследований, в которых бы оценивали установку регулируемых слингов у женщин со стрессовым недержанием мочи. В когортных исследованиях получены ограниченные данные по установке регулируемых слингов с различными критериями отбора и эффективности. Несколько исследований включали достаточное количество пациентов или в них был длительный период наблюдения, что позволило получить данные высокого качества. Разный дизайн доступных устройств затрудняет оценку эффективности и не позволяет сделать выводы по регулируемым слингам как виду операций.

4.3.1.3. Слинги одного разреза

4.3.1.3.1. Вопросы

- Позволяют ли слинги одного разреза полностью устранить стрессовое недержание мочи и улучшить качество жизни у женщин или имеют ли они осложнения?
- Насколько эффективны слинги одного разреза по сравнению с другими методами хирургического лечения стрессового недержания мочи?

4.3.1.3.2. Данные литературы

Хотя опубликовано много исследований по слингам одного разреза, следует отметить значительные различия в техническом дизайне устройств, поэтому неправильно делать общие выводы по этим слингам как классу операций. Также необходимо подчеркнуть, что некоторые слинги больше не присутствуют на рынке (например, TVT Secur, Minitape, MiniArc), но данные по ним могут быть включены в современные метаанализы. Анализ литературы показывает, что установка слингов одного разреза занимает меньше времени и вызывает менее интенсивную послеоперационную боль в бедре, хотя показатели хронической боли сопоставимы. К настоящему времени опубликовано недостаточно прямых сравнительных данных, чтобы сделать выводы по различиям между слингами одного разреза.

В последнем метаанализе [326, 327] и повторном Кохрановском обзоре, проведенном рабочей группой (за исключением данных по TVT Secur), показана сопоставимая эффективность доступных слингов одного разреза и стандартных синтетических слингов. Однако не все слинги одного разреза оценивали в рандомизированных исследованиях, поэтому нельзя считать, что все виды слингов имеют одинаковую эффективность.

Применимость данных ко взрослым женщинам со стрессовым недержанием мочи

Результаты анализа популяций исследований, которые вошли в метаанализ, свидетельствуют о том, что данные преимущественно относятся к женщинам со стрессовым недержанием мочи без другой клинически выраженной патологии нижнего отдела мочеполового тракта. Опубликованных данных недостаточно для выбора хирургического лечения женщин со смешанным недержанием мочи, тяжелым пролапсом ОМТ или хирургическим лечением стрессового недержания мочи в анамнезе. Результаты метаанализа рабочей группы ЕАУ [328] совпадают с результатами систематического Кохрановского обзора [329], за исключением того, что в метаанализе рабочей группы ЕАУ показатели объективного устранения недержания выше для позадилонных слингов (88%) по сравнению с трансобтураторными (84%). Данные рабочей группы ЕАУ соответствуют результатам другого систематического обзора и метаанализа [330], а различия могут быть следствием решения рабочей группы учитывать только результаты исследований с длительностью наблюдения не менее 12 месяцев.

Сексуальная функция после установки синтетических слингов

В систематическом обзоре, посвященном изменению женской сексуальной функции после установки синтетических слингов, получены противоречивые результаты. В публикациях, как правило, описано улучшение или отсутствие изменений сексуальной функции вследствие уменьшения коитального недержания мочи, тревожности и избегания полового акта. Самой частой причиной ухудшения сексуальной жизни является диспареуния [331].

Результаты метаанализа, включавшего исследования по установке слингов, свидетельствуют о более выраженном улучшении сексуальной функции после установки слингов одного разреза по сравнению со стандартными слингами [332].

Хирургическое лечение стрессового недержания мочи у пожилых людей

В рандомизированном исследовании, включавшем 537 женщин, в котором сравнивали позадилонные и трансобтураторные слинги, показано, что более старший возраст был независимым фактором риска неэффективности лечения в возрасте после 50 лет [333]. В рандомизированном исследовании, в котором оценивали факторы риска неэффективности операции TVT и петлевой уретропексии трансобтураторным доступом (TVT-O) у 162 женщин, возраст был специфическим фактором риска рецидива в течение года (скорректированное ОР 1,7 на каждые 10 лет) [334]. В анализе подгрупп исследования, включавшего 655 женщин, с длительностью наблюдения два года у пожилых пациентов чаще наблюдался положительный результат стресс-теста после операции (ОР 3,7, 95% ДИ 1,7–7,97), реже отмечалось объективное или субъективное уменьшение выраженности стрессового и ургентного недержания мочи и чаще проводилось повторное лечение стрессового недержания (ОР 3,9, 95% ДИ 1,3–11,48). При этом время до нормализации мочеиспускания было сопоставимым [335].

В другом рандомизированном исследовании сравнивали немедленное и отсроченное выполнение операции TVT у пожилых женщин. Результаты подтвердили улучшение качества жизни и удовлетворенность лечением, но в когорте отмечалась более высокая частота осложнений [336].

По результатам когортного исследования, в котором пациенткам устанавливали слинги TVT-O (n = 181), эффективность у женщин в возрасте старше и младше 70 лет сопоставима (92,5 и 88,3%, p = 0,40), как и показатели расстройств мочеиспускания, эрозии влагалища и боли в паховой области при медиане наблюдения 24 месяца [337].

По данным систематического обзора эффективности лечения недержания мочи у пожилых женщин, установка синтетических слингов эффективна у пациенток старше 65 лет, но в 5,2–17,6% случаев стрессовое недержание мочи сохраняется. Кроме того, не выявлено различий в частоте развития или сохранения ургентного недержания мочи и сохранения стрессового недержания мочи [338].

4.3.1.3.3. Резюме по данным литературы по мидуретральным слингам

Резюме по данным литературы	**УД**
Субъективные показатели, описываемые пациентами, и объективные показатели устранения стрессового недержания мочи через 5 лет после установки позадилонных синтетических слингов сопоставимы с кольпосуспензией	1a
Эффективность синтетических слингов, установленных трансобтураторным или позадилонным доступом, через 5 лет наблюдения по данным, описываемым пациентами, эквивалентна.	1a
Синтетические слинги TVT имеют более высокие показатели объективного устранения недержания мочи через 8 лет	1b
При анализе отдаленных результатов синтетических слингов показано сохранение эффективности в течение более 10 лет	2b
Позадилонный доступ установки слингов связан с более высоким риском перфорации мочевого пузыря и появления СНМ, чем трансобтураторный доступ	1a
Трансобтураторный доступ установки связан с более высоким риском хронической боли в паховой области, чем позадилонный доступ	1a
При анализе отдаленных результатов (до 9 лет) не выявлено различий в эффективности слингов, установленных в направлении от кожи к влагалищу или от влагалища к коже	2a
Направление установки слинга сверху вниз при позадилонном доступе связано с более высоким риском появления СНМ в послеоперационном периоде	1b
Регулируемые синтетические слинги эффективны в устранении или уменьшении выраженности стрессового недержания мочи у женщин	3

Отсутствуют данные о превосходстве регулируемых слингов над стандартными	4
Сравнительная эффективность слингов одного разреза и традиционных слингов остается неясной	1b
Время установки слингов одного разреза меньше, чем стандартных позадилонных слингов	1b
После установки слингов одного разреза реже наблюдается кровопотеря и боль в раннем послеоперационном периоде по сравнению с традиционными слингами	1b
Отсутствуют сравнительные данные по частоте других хирургических осложнений после установки слингов одного разреза и традиционных слингов	1b
Хирургическое лечение недержания мочи эффективно у женщин пожилого возраста (≥ 65 лет)	2a
С возрастом повышается риск неэффективности хирургического лечения стрессового недержания мочи или развития осложнений	2
Отсутствуют данные о превосходстве по эффективности или безопасности какого-либо метода хирургического лечения над другими у пожилых женщин	4
У женщин с ожирением эффективны операции для коррекции стрессового недержания мочи, хотя показатели могут быть ниже	2b
После хирургического лечения стрессового недержания мочи у женщин может уменьшиться выраженность коитального недержания мочи	3
Хирургическое лечение стрессового недержания мочи редко вызывает сексуальную дисфункцию	2a
Слинги одного разреза лучше влияют на сексуальную функцию, чем стандартные слинги	1a

NB: большинство данных по слингам одного разреза получено в исследованиях по стабилизирующим поддерживающим петлям (TVTS), и, хотя их больше не используют, они по-прежнему работают у многих женщин.

4.3.1.4. Открытое и лапароскопическое лечение стрессового недержания мочи у женщин

Золотым стандартом в хирургическом лечении стрессового недержания мочи ранее считалась открытая кольпосуспензия, и ее использовали в качестве метода сравнения в рандомизированных исследованиях более новых и менее инвазивных вмешательств, включая лапароскопический доступ, с помощью которого стало возможным проводить малоинвазивную кольпосуспензию.

4.3.1.4.1. Вопрос

Какова эффективность открытого и лапароскопического лечения стрессового недержания у женщин по сравнению с другими операциями, определяемая по устранению или уменьшению выраженности недержания, улучшению качества жизни и риску осложнений?

4.3.1.4.2. Данные литературы

В литературе опубликовано четыре систематических обзора открытого хирургического лечения стрессового недержания мочи, которые включают 46 рандомизированных исследований [2, 339–341]. Риск повторной операции после кольпосуспензии по Берчу составляет 6% в течение 5 лет [342] и 10,8% (95% ДИ 9,3–12,3) в течение 9 лет [343].

Открытая кольпосуспензия

Кохрановский обзор [308] включал 55 исследований, в которых участвовало 5417 женщин, перенесших открытую кольпосуспензию. Вследствие этого в настоящем обзоре мы покажем только абсолютный эффект кольпосуспензии, но не будем проводить анализ всех сравниваемых методик. С момента публикации этого обзора не проводилось других исследований.

В течение первого года после открытой кольпосуспензии частота полного удержания мочи составила 85–90%. Показатели сохранения недержания мочи при сроке наблюдения до 5 лет достигают 17%, а при более длительном наблюдении – 21%. Повторная операция проводилась в 2% случаев. Через 5 лет после кольпосуспензии частота энтероцеле/пролапса свода/шейки матки (42%) и ректоцеле (49%) была выше по сравнению с операцией TVT (23 и 32% соответственно). Частота цистоцеле после кольпосуспензии (37%) была аналогична показателям после TVT (41%). Авторы Кохрановского обзора пришли к выводу о том, что открытая кольпосуспензия является эффективным методом лечения стрессового недержания мочи у женщин, с длительностью сохранения удержания мочи более 5 лет.

Аутологичные фасциальные слинги

Кохрановский обзор [340, 344] включал 26 рандомизированных исследований (n = 2284), в которых сравнивали установку аутологичного слинга и другие операции [345].

В семи исследованиях аутологичный фасциальный слинг сравнивали с кольпосуспензией. Кроме одного исследования очень высокого качества [52], в котором показано превосходство фасциальных слингов, большинство исследований имели низкое качество, с очень небольшим количеством пациентов и коротким наблюдением. В метаанализе показано, что фасциальный слинг не уступает кольпосуспензии по частоте устранения недержания мочи через год наблюдения. После кольпосуспензии реже развивается затрудненное мочеиспускание и ИМП, но она чаще осложняется перфорацией мочевого пузыря.

В 12 сравнительных исследованиях аутологичных фасциальных и синтетических слингов отмечалась сопоставимая эффективность. Тем не менее использование синтетических слингов позволяет сократить время операции и снизить количество осложнений, включая затрудненное мочеиспускание. В шести исследованиях аутологичный фасциальный слинг сравнивали с другими материалами различной природы, и результаты показали превосходство традиционных аутологичных фасциальных слингов. В дополнительном анализе рандомизированного исследования, в котором сравнивали аутологичные фасциальные слинги и кольпосуспензию по Берчу, предоперационная ургентность не коррелировала с более низкими результатами [335].

Лапароскопическая кольпосуспензия

В Кохрановский обзор включено 12 рандомизированных исследований, в которых сравнивали лапароскопическую и открытую кольпосуспензию. Хотя эти операции имеют сопоставимые показатели субъективного улучшения, к настоящему моменту получены ограниченные данные, свидетельствующие о более низких объективных результатах лапароскопической кольпосуспензии. Тем не менее она связана с более низким риском осложнений и коротким сроком госпитализации и может быть немного экономически эффективнее по сравнению с кольпосуспензией через 24 месяца наблюдения.

В восьми рандомизированных исследованиях, в которых сравнивали лапароскопическую кольпосуспензию и слинги, отмечались аналогичные показатели субъективного улучшения, но через 18 месяцев показатели объективного улучшения были выше для слингов. Частота осложнений обоих методов выглядит сопоставимой, а время операции ниже для слингов. Сравнение кольпосуспензии и слингов представлено в разделе 4.3.1.1.

В качестве альтернативы для уменьшения количества разрезов операции можно проводить однопортовую операцию по Берчу, хотя в литературе представлено мало данных по ее эффективности [346].

4.3.1.4.3. Резюме по данным литературы по открытому и лапароскопическому лечению стрессового недержания мочи

Резюме по данным литературы	**УД**
Аутологичный фасциальный слинг превосходит кольпосуспензию в уменьшении выраженности стрессового недержания мочи	1b
Аутологичный фасциальный слинг сопровождается более высоким риском осложнений, чем открытая кольпосуспензия, особенно затрудненного мочеиспускания и ИМП	1b
Для аутологичного фасциального слинга отдаленный риск пролапса ОМТ выше, чем для мидуретрального слинга	1a
После лапароскопической кольпосуспензии меньше срок госпитализации, и она более экономически целесообразна, чем открытая кольпосуспензия	1a

4.3.1.5. Объемообразующие вещества

Концепция этой операции исходит от идеи, что интра- или периуретральное введение препаратов, обладающих способностью к затвердеванию под подслизистым слоем или вокруг уретры, соответственно может сформировать искусственную манжету, которая повысит сопротивление в мочеиспускательном канале и улучшит удержание мочи.

4.3.1.5.1. Вопрос

Позволяют ли объемообразующие вещества устранить стрессовое недержание мочи и улучшить качество жизни у женщин и имеют ли они осложнения?

4.3.1.5.2. Данные литературы

В Кохрановский обзор включено 14 рандомизированных или квазирандомизированных исследований по лечению недержания мочи у женщин, в которых оценивали как минимум в одной группе пери- или трансуретральное введение объемообразующих веществ [347]. После этого опубликовано 5 дополнительных обзоров, посвященных эффективности объемообразующих веществ при стрессовом недержании мочи у женщин [348–352], но в один обзор включены только результаты рандомизированных исследований [352], вне зависимости от вводимого вещества. Всего в анализ вошло 1814 пациентов из 14 исследований интрауретральных инъекций 17 различных веществ; коллаген с поперечной сшивкой глутаровым альдегидом (Contigent©), свиной дермальный коллаген (Permacol©), твердый силиконовый эластомер (Macroplastique©), аутологичный жир, пиролитический углерод (Durasphere©), кальция гидроксиапатит (Coaptite©), гидрогель (Bulkamid©) и полимер декстрана (Zuidex©). Неоднородность характеристик пациентов, различный тип веществ и отсутствие отдаленного наблюдения не дают возможности дать рекомендации. В большинстве исследований показана тенденция к уменьшению выраженности недержания мочи при краткосрочном наблюдении, за исключением рандомизированного исследования, в котором не выявлено различий между введением физиологического раствора и жира [353]. При краткосрочном анализе рандомизированных исследований не получено информации по эффективности повторного введения.

В недавно проведенном систематическом обзоре, включавшем 26 исследований с наблюдением 12 месяцев, показано, что объективные показатели эффективности, определенные при КУДИ, 24-часовом прокладочном тесте, кашлевом тесте и дневниках мочеиспускания, варьируют от 25,4 до 73,3%. В другом систематическом обзоре 23 исследований по веществу Macroplastique© (n = 958) у 75% пациентов наблюдалось улучшение, а у 43% – устранение недержания мочи при наблюдении < 6 месяцев, с сохранением полного удержания мочи через 18 месяцев у 36% женщин [349]. В обзоре, включавшем результаты лечения 514 пожилых пациенток со стрессовым недержанием мочи, которым вводили разные вещества, показано снижение веса прокладок в 73% случаев через год наблюдения, вне зависимости от вводимого препарата [354]. Инъекции в проксимальный отдел выглядят эффективнее, чем в среднюю часть уретры [355]. Интра- и периуретральное введение одинаково эффективно, но во втором случае выше риск транзиторной задержки мочи [347]. В исследовании, включавшем женщин, прошедших лучевую терапию, которым вводили Bulkamid©, при ближайшем наблюдении показатели устранения недержания составили 25% [356].

Введение объемообразующих веществ выглядит безопасным методом, а самым частым осложнением является инфекция мочевыводящих путей. При этом не следует использовать аутологичный жир или гиалуроновую кислоту вследствие риска летальной эмболии и развития абсцесса соответственно [347, 352].

Сравнение с открытыми операциями

В двух рандомизированных исследованиях сравнивали введение коллагена и стандартное хирургическое лечение стрессового недержания мочи (аутологичные слинги и частицы силикона и коллаген с другими операциями). В исследованиях показана более высокая эффективность и частота осложнений в группах открытых вмешательств. Для сравнения, введение коллагена имеет более низкую эффективность, с аналогичным уровнем удовлетворенности и более низкой частотой серьезных осложнений [53, 357].

В другом исследовании обнаружено, что периуретральное введение связано с более высоким риском задержки мочи по сравнению с трансуретральным введением [358]. В недавно проведенном рандомизированном исследовании показана сопоставимая эффективность слингов и введения коллагена в шейку мочевого пузыря [359].

4.3.1.5.3. Резюме по данным литературы по объемообразующим веществам

Резюме по данным литературы	**УД**
Периуретральное введение объемообразующих веществ позволяет уменьшить выраженность и устранить стрессовое недержание мочи у женщин при краткосрочном наблюдении (до 12 месяцев)	1b
Объемообразующие препараты обладают более низкой эффективностью, чем кольпосуспензия или аутологичные слинги, в устранении стрессового недержания мочи	1b
При использовании в качестве объемообразующих веществ аутологичного жира и гиалуроновой кислоты чаще развиваются осложнения	1a
Частота осложнений ниже, чем после открытых операций	2a
Отсутствуют данные о превосходстве одного типа объемообразующих веществ над другими	1b
Периуретральный доступ связан с более высоким риском задержки мочи по сравнению с трансуретральным доступом	2b

4.3.1.6. Рекомендации по хирургическому лечению неосложненного стрессового недержания мочи у женщин

Рекомендации по хирургическому лечению неосложненного стрессового недержания мочи у женщин	СР
Предлагайте синтетические слинги женщинам с неосложненным стрессовым недержанием мочи	Сильная
Информируйте женщин о специфическом профиле осложнений для каждой из операций	Сильная
Предупреждайте женщин, которым планируется установка слингов одного разреза, об отсутствии данных по отдаленной эффективности	Сильная
Информируйте женщин, которым планируется кольпосуспензия, о более высокой длительности операции, госпитализации и восстановления, а также о высоком риске развития пролапса ОМТ и нарушений мочеиспускания	Сильная
Информируйте женщин пожилого возраста со стрессовым недержанием мочи о более высоком риске осложнений и более низкой эффективности лечения	Слабая
Информируйте женщин о возможном влиянии влагалищных операций на сексуальную функцию, которое, как правило, положительное	Слабая
Предлагайте новые операции, для которых нет доказательств 1-го уровня, только в рамках структурированных исследовательских программ	Сильная
Предлагайте регулируемые слинги в качестве первой линии лечения стрессового недержания мочи только в рамках исследований	Сильная
Объемообразующие препараты показаны женщинам со стрессовым недержанием мочи, которым необходима малотравматичная операция и которые понимают возможную необходимость повторного введения и отсутствие данных по отдаленной эффективности	Сильная

4.3.2. Осложненное стрессовое недержание мочи у женщин

В настоящем разделе представлено хирургическое лечение женщин, которым ранее проводились вмешательства по поводу стрессового недержания мочи, не принесшие эффекта, или лучевая терапия, которая вызвала изменения в тканях влагалища или уретры. Нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей описана в рекомендациях ЕАУ по нейрогенной дисфункции нижних мочевыводящих путей [2]. В данном разделе также описано лечение женщин с пролапсом ОМТ (см. раздел 4.3.3).

4.3.2.1. Кольпосуспензия или установка слинга после неэффективного хирургического лечения

Стрессовое недержание мочи может сохраняться или рецидивировать после хирургического лечения; также может развиваться ургентное недержание. Это определяет важность тщательного обследования данной группы больных, включая КУДИ.

4.3.2.1.1. Вопрос

Какова эффективность повторного хирургического лечения у женщин с рецидивом стрессового недержания мочи по сравнению с другими вмешательствами в устранении или уменьшении выраженности недержания мочи, качества жизни или осложнений?

4.3.2.1.2. Данные литературы

Большая часть данных по хирургическому лечению стрессового недержания мочи относится к первичным операциям. Даже при включении в исследование пациентов с повторными операциями их результаты редко представляются отдельно, а если и проводился такой анализ, количество участников обычно недостаточное для проведения достоверного сравнения.

В 4-м руководстве Международной консультативной группы по недержанию приводится обзор литературы по этому вопросу [1] до 2008 г. Аналогичный анализ выполнен Ashok [360] и Lovatsis и соавт. [361]. После их публикации рабочая группа провела дополнительный литературный обзор.

В Кохрановских обзорах по отдельным видам операций не выполнялась отдельная оценка результатов повторного хирургического лечения у женщин. Тем не менее в настоящее время существует протокол по изучению этого вопроса [362]. Только в одном рандомизированном исследовании (опубликовано в виде тезиса) сравнивали операцию TVT и лапароскопическую кольпосуспензию у женщин с рецидивным стрессовым недержанием мочи. В этом небольшом исследовании при краткосрочном наблюдении получены сопоставимые показатели устранения недержания и осложнений [363].

В дополнительном анализе подгрупп рандомизированных исследований высокого качества, в которых сравнивали разные виды операций, получены противоречивые данные по их относительной эффективности [78, 335, 364, 365]. Результаты крупного нерандомизированного сравнительного исследования показывают, что частота устранения недержания после открытой кольпосуспензии у пациентов с более чем двумя неудачными операциями составила 0% по сравнению с 38% для фасциальных слингов [366].

В ряде когортных исследований описаны результаты операции TVT у женщин с первичным и рецидивным недержанием мочи. Данные литературы по эффективности позадилонных слингов в рецидивных случаях противоречат некоторым исследованиям, в которых показаны сопоставимые результаты для первичных и повторных операций [367, 368], хотя в других публикациях эффективность повторной операции была ниже [369, 370]. Другие вмешивающиеся факторы не позволяют сделать окончательные выводы.

Результаты систематического обзора более ранних исследований по открытым вмешательствам при стрессовом недержании мочи свидетельствуют о более низкой отдаленной эффективности открытой кольпосуспензии по сравнению с аутологичными фасциальными слингами в рецидивных случаях [371]. В литературе описана эффективность установки слингов после различных видов первичных вмешательств и хорошие результаты повторной операции TVT и «затягивания» TVT, хотя данные ограничены небольшими сериями случаев.

В систематическом обзоре и метаанализе, посвященных слингам TVT и TOT, не выявлено различий в субъективных и объективных показателях устранения/уменьшения выраженности недержания мочи через 18 месяцев наблюдения. В рандомизированном исследовании не выявлено различий между кольпосуспензией по Берчу и TVT по субъективным и объективным показателям устранения/уменьшения выраженности недержания мочи [372].

По данным крупного когортного исследования (n = 112), в котором оценивали установку синтетических слингов, общие субъективные показатели эффективности (устранение/уменьшение выраженности недержания мочи) составили 76,8% через 21 месяц и не отличались для TVT и TOT [373].

4.3.2.1.3. Резюме по данным литературы по кольпосуспензии или слингам в случае рецидива стрессового недержания мочи после хирургического лечения

Резюме по данным литературы	**УД**
Получены противоречивые данные об отрицательном влиянии предыдущего хирургического лечения стрессового недержания мочи или пролапса ОМТ на результаты повторного лечения	2
Большинство операций имеют более низкую эффективность в рецидивных случаях по сравнению с первой линией	2
У женщин более чем с двумя операциями по поводу стрессового недержания мочи открытая кольпосуспензия уступает по эффективности аутологичным слингам	2
Операции TVT и TOT одинаково эффективны при рецидиве стрессового недержания мочи	1a
Кольпосуспензия по Берчу дает сопоставимые с TVT показатели субъективного или объективного устранения недержания мочи	1b

4.3.2.2. Наружные компрессионные устройства

Наружные компрессионные устройства по-прежнему широко применяются для лечения рецидивного стрессового недержания мочи после неэффективной хирургической коррекции или при подозрении на внутреннюю недостаточность сфинктерного механизма, характеризуемую очень низким давлением точки утечки или низким давлением закрытия уретры. В таких случаях необходимо подтверждение диагноза на КУДИ.

В настоящее время доступны два интракорпоральных наружных компрессионных устройства (АСТ), включая регулируемые компрессионные устройства и искусственный мочевой сфинктер. Регулируемые устройства АСТ включают установку двух надуваемых баллонов сферической формы под ультразвуковым или рентгенологическим контролем по обе стороны от шейки мочевого пузыря. Объем каждого баллона можно изменять через подкожный инъекционный порт, расположенный в больших половых губах. Совсем недавно появился регулируемый искусственный мочевой сфинктер (Flowsecure). Он обладает дополнительным преимуществом «условной окклюзии», позволяя реагировать на быстрые изменения внутрибрюшного давления.

4.3.2.2.1. Вопросы

- Позволяет ли установка наружных компрессионных устройств полностью устранить стрессовое недержание мочи и улучшить качество жизни у женщин и имеет ли она осложнения?
- Какова эффективность наружных компрессионных устройств по сравнению с другими методами хирургического лечения недержания мочи?

4.3.2.2.2. Данные литературы

Основное преимущество искусственного мочевого сфинктера над другими методами лечения недержания мочи заключается в субъективном ощущении нормального мочеиспускания [115]. Хотя хорошо известно о возможном развитии СНМ, из-за отсутствия данных трудно оценить их важность. Учитывая значительные различия в дизайне устройств и критериях отбора в различных сериях, результаты по отдельным устройствам нельзя экстраполировать на все регулируемые устройства в целом. Недавно достигнут консенсус по стандартизированной терминологии, используемой для описания осложнений имплантации различных материалов в область тазового дна [20].

Искусственный сфинктер мочевого пузыря

Авторы ранее проведенного обзора механических устройств пришли к выводу о недостаточном количестве данных в поддержку использования искусственного сфинктера у женщин [374].

В литературе опубликовано всего несколько серий, включая 4 крупных (n = 611), с числом пациентов от 45 до 215 и длительностью наблюдения от 1 месяца до 25 лет [375–378]. Интерпретацию результатов этих серий затрудняют различия в критериях отбора, особенно пропорции женщин с нейрогенной дисфункцией или операциями в анамнезе. У большинства пациентов достигнуто уменьшение выраженности стрессового недержания, с частотой субъективного устранения недержания 59–88%. Частые осложнения включали механическую поломку, потребовавшую ревизии (до 42% в течение 10 лет) и удаления устройства (5,9–15%). В ретроспективном исследовании, включавшем 215 женщин, при среднем периоде наблюдения 6 лет прогностические факторы неэффективности сфинктера включали пожилой возраст, кольпосуспензию по Берчу или лучевую терапию в анамнезе [378]. Факторы высокого риска удаления сфинктера также включали повреждение уретры, мочевого пузыря или прямой кишки [376].

Недавно в клинической практике появился искусственный сфинктер, который имеет баллон с регулируемым через самозакрывающийся порт объемом и стресс-чувствительный дизайн. В исследовании, включавшем 100 пациентов, частота удаления искусственного сфинктера в течение 4 лет составила 28%, но дизайн устройства постоянно изменяется и совершенствуется. В настоящее время ожидаются результаты нового исследования [379]. В ранних публикациях по лапароскопической имплантации искусственного сфинктера не было достаточного количества пациентов и/или длительности наблюдения, чтобы можно было сделать какие-либо выводы [380, 381].

Регулируемые компрессионные устройства (АСТ)

К настоящему времени опубликованы 4 серии (n = 349) с длительностью наблюдения от 5 до 84 месяцев [382–385]. Показатели объективного устранения недержания составляют 47%, субъективного – достигают 100%. В большинстве случаев для достижения удержания требуется неоднократная регулировка, а у 21% пациентов устройство удаляют.

4.3.2.2.3. Резюме по данным литературы по наружным компрессионным устройствам

Резюме по данным литературы	**УД**
Имплантация искусственного сфинктера позволяет устранить или уменьшить выраженность стрессового недержания мочи у женщин, связанного со сфинктерной недостаточностью	3
Имплантация регулируемых компрессионных устройств (АСТ) позволяет уменьшить выраженность осложненного недержания мочи	3
При имплантации искусственного сфинктера и регулируемых компрессионных устройств (АСТ) часто развиваются осложнения, механические поломки с необходимостью удаления устройства	3
Устройства для удержания мочи чаще удаляют пожилым женщинам, а также при наличии в анамнезе кольпосуспензии по Берчу или лучевой терапии ОМТ	3

Рекомендации	СР
Лечение осложненного стрессового недержания мочи необходимо проводить только в экспертных* центрах	Слабая
Выбор хирургического лечения рецидивного стрессового недержания мочи зависит от результатов тщательного обследования конкретного пациента, включая многоканальное КУДИ и при необходимости методы визуализации	Слабая
Предупреждайте женщин с рецидивным стрессовым недержанием мочи, что результаты повторного хирургического лечения обычно хуже, чем первичного, с более низкой эффективностью и более высоким риском осложнений	Слабая
Рекомендуйте установку синтетического или аутологичного слинга или кольпосуспензию в качестве первой линии лечения женщин с осложненным стрессовым недержанием мочи	Слабая
Предупреждайте женщин, которым планируется установка искусственного сфинктера или регулируемых компрессионных устройств, что даже в экспертных центрах сохраняется высокий риск осложнений, механической поломки или необходимости удаления устройства	Слабая

** Экспертные центры участвовали в написании комментариев к объему хирургического лечения в начале соответствующей главы.*

4.3.3. Женщины со стрессовым недержанием мочи и пролапсом ОМТ

Пролапс ОМТ имеет четкую связь со стрессовым недержанием мочи. Хотя само по себе описание пролапса не входит в задачи настоящих рекомендаций, мы анализируем степень, с которой он влияет на лечение стрессового недержания мочи. Наша цель состоит в оценке доступных вариантов лечения женщин с пролапсом ОМТ и сопутствующим недержанием мочи (симптоматическим или после редукции пролапса) и определении значения профилактических антистрессовых операций у женщин без недержания мочи.

4.3.3.1. Вопросы

1. Позволяет ли комбинированное хирургическое лечение пролапса ОМТ и стрессового недержания мочи снизить частоту послеоперационного недержания мочи у женщин с пролапсом и недержанием мочи по сравнению с коррекцией только пролапса?
2. У женщин с пролапсом ОМТ, удерживающих мочу, позволяет ли комбинированное хирургическое лечение пролапса ОМТ и выполнение антистрессовой операции снизить частоту развития недержания мочи по сравнению с коррекцией только пролапса?
3. У женщин с пролапсом ОМТ и скрытым недержанием мочи (выявляемым только при редукции пролапса/КУДИ) позволяет ли комбинированное хирургическое лечение пролапса и выполнение антистрессовой операции снизить частоту развития недержания мочи по сравнению с коррекцией только пролапса?
4. У женщин с пролапсом ОМТ и ГАМП позволяет ли хирургическое лечение пролапса улучшить симптомы ГАМП?
5. Каковы достоверность, диагностическая точность и прогностическая значимость редукции пролапса у женщин в оценке риска развития стрессового недержания мочи после хирургического лечения пролапса?

4.3.3.2. Данные литературы

В Кохрановский обзор 2013 г. включено 16 исследований, в которых оценивали функцию мочевого пузыря после хирургического лечения пролапса ОМТ [386]. В этих 16 исследованиях у 434 женщин из 2125 (20,4%) развилось стрессовое недержание мочи, в 12 исследованиях у 109 из 1209 пациенток (9%) появились СНМ. В недавно проведенном систематическом обзоре и метаанализе, в которых оценивали коррекцию пролапса в комбинации с антистрессовой операцией и без нее, показано снижение риска стрессового недержания мочи после операции, хотя после установки слинга чаще наблюдаются затруднения при мочеиспускании и нежелательные явления [387].

Позволяет ли комбинированное хирургическое лечение пролапса и выполнение антистрессовой операции у женщин с пролапсом ОМТ снизить частоту послеоперационного недержания по сравнению с одной коррекцией пролапса?

Трудно обобщить результаты исследований, в которых использовали различные операции для коррекции пролапса и недержания мочи. Считается, что комбинированное вмешательство связано с более низкой частотой послеоперационного стрессового недержания мочи. В исследованиях по слингам различие обычно более выражено, чем для других типов антистрессовых операций.

В определении тактики лечения наиболее важную роль могут играть отдельные характеристики пациентов. Необходимо учитывать, что, несмотря на более высокую пропорцию женщин без недержания мочи после комбинированного лечения, риски повторной операции, если она потребуется в дальнейшем, могут перевешивать возможную пользу.

К настоящему времени проведено два хорошо спланированных рандомизированных исследования по частоте послеоперационного стрессового недержания мочи у женщин, которым выполнялась коррекция пролапса с антистрессовой операцией или без нее. Оба исследования включали женщин с пролапсом, которые не предъявляли жалоб на стрессовое недержание мочи, вне зависимости от объективных показателей.

В одном исследовании сравнивали абдоминальную сакрокольпопексию с кольпосуспензией по Берчу и без нее [363], в другом – пластику влагалища с установкой слинга или без нее [364]. В обоих исследованиях дополнительное проведение антистрессовой операции позволяло снизить риск стрессового недержания мочи через 12 месяцев. В одном из этих исследований в группе комбинированного лечения была выше частота осложнений [364]. Эти данные соответствуют результатам Кохрановского обзора и метаанализа.

В недавно проведенном рандомизированном исследовании van der Ploeg и соавт. показали, что у значительно большего числа женщин в группе комбинированного лечения отсутствует стрессовое недержание мочи [387]. Авторы пришли к выводу о необходимости консультирования женщин перед коррекцией пролапса о возможности комбинированного лечения. Они должны знать об убедительных данных по снижению риска стрессового недержания мочи при одновременной установке слинга. Число пациенток, которых необходимо пролечить, может в значительной степени варьировать. После комбинированной хирургии чаще развиваются осложнения. Необходимо провести дальнейшее сравнение в подгруппах (с недержанием или без недержания мочи до операции).

1. Женщины с пролапсом ОМТ и стрессовым недержанием мочи

В трех исследованиях оценивали изменение выраженности стрессового недержания мочи после пластики пролапса. Borstad и соавт. в многоцентровом исследовании женщин с пролапсом ОМТ и стрессовым недержанием рандомизировали в группу пластики пролапса и одновременной операции TVT и группу отсроченной операции TVT (через 3 месяца) при сохранении стрессового недержания (n = 53). Через год после операции показатели удержания мочи были сопоставимы между группами, но 44% женщин не потребовалось установки слинга, и у 29% не было недержания мочи [388].

Напротив, Costantini и соавт. наблюдали женщин с пролапсом ОМТ и стрессовым недержанием мочи, рандомизированных в группу абдоминальной пластики пролапса с кольпосуспензией по Берчу или без нее (медиана наблюдения 97 месяцев). Согласно анализу, дополнительное проведение антистрессовой операции не повышало эффективность лечения [389]. Кроме того, в группе, в которой проводилась кольпосуспензия по Берчу, чаще развивались накопительные симптомы.

В недавно проведенном рандомизированном исследовании van der Ploeg и соавт. показали более высокую эффективность комбинированной терапии в отношении отсутствия недержания мочи (62 и 30%) и стрессового недержания мочи (78 и 39%) [390]. Установка синтетического слинга после коррекции пролапса потребовалась 17% женщин. В группе комбинированного лечения была выше частота серьезных осложнений – 16% по сравнению с 6% в группе только коррекции пролапса.

2. Женщины с пролапсом ОМТ без стрессового недержания мочи

В объединенном анализе всех исследований (5) у женщин без недержания мочи показано субъективное и объективное уменьшение послеоперационного стрессового недержания мочи после комбинированного лечения, с более низкой вероятностью последующего проведения антистрессовой операции [387]. Число пациенток, которых необходимо пролечить для профилактики развития субъективного стрессового недержания мочи после коррекции пролапса у одной женщины, составило 6, а для отсутствия необходимости в установке в последующем синтетического слинга – 20.

3. Женщины с пролапсом ОМТ и скрытым стрессовым недержанием мочи

В недавно проведенном рандомизированном исследовании van der Ploeg и соавт. показали, что у женщин со скрытым недержанием мочи выше риск развития стрессового недержания мочи после коррекции пролапса, чем у пациенток без скрытого недержания мочи [391]. Установка синтетического слинга после коррекции пролапса потребовалась в 13% случаев. Это совпадает с результатами ранее проведенного систематического обзора. Число пациенток, которых необходимо пролечить для профилактики развития субъективного стрессового недержания мочи после коррекции пролапса у одной женщины, составило 3 [387].

4. Женщины с пролапсом ОМТ и ГАМП

В три исследования включали пациентов с ГАМП и пролапсом ОМТ, у которых анализировали показатели шкал недержания мочи/ГАМП после хирургического лечения. Costantini и соавт. оценивали влияние задней пластики на ГАМП/гиперактивность детрузора и отметили улучшение обоих показателей на 70–75% с анатомической эффективностью 93% [392]. По данным Kummeling и соавт., модифицированная лапароскопическая сакрокольпопексия положительно влияет на уродинамические параметры, хотя в литературе отсутствуют данные в поддержку одновременной профилактической кольпосуспензии [393]. Lee и соавт. определяли значение предоперационных показателей шкал UDS и BOOI в прогнозировании симптомов ГАМП после пластики переднего пролапса. Они обнаружили статистически значимую корреляцию между низким предоперационным показателем BOOI и улучшением симптомов ГАМП после операции [394].

5. Стресс-тест с редукцией пролапса

В исследовании CARE получены данные по стресс-тесту. В нем показано статистически значимое различие в частоте стрессового недержания мочи на КУДИ в зависимости от метода редукции пролапса, варьирующей от 6% (пессарий) до 30% (влагалищное зеркало). Показатели недержания при редукции пролапса рукой, тампоном или зажимом составили 16, 20 и 21% соответственно [395]. В исследовании, проведенном Duecy, при использовании пессария примерно у 1/3 женщин выявлено скрытое стрессовое недержание мочи, а в 2/3 случаев оно было диагностировано при редукции пролапса рукой [396]. В другом исследовании у 19% пациентов скрытое стрессовое недержание мочи удалось диагностировать только с помощью пессария, поскольку не было данных анамнеза, изменений при физикальном исследовании и на КУДИ [397].

4.3.3.3. Резюме по данным литературы по лечению женщин со стрессовым недержанием мочи и пролапсом органов малого таза

Резюме по данным литературы	**УД**
Женщины с пролапсом ОМТ и недержанием мочи	
Комбинированное хирургическое лечение пролапса ОМТ и стрессового недержания мочи более эффективно в устранении недержания мочи по сравнению с коррекцией только пролапса при краткосрочном наблюдении	1a
Получены противоречивые данные по отдаленному преимуществу комбинированного лечения пролапса ОМТ и стрессового недержания над коррекцией только пролапса	1a
Комбинированное хирургическое лечение пролапса ОМТ и стрессового недержания мочи связано с более высоким риском осложнений	1a
Женщины с пролапсом ОМТ без недержания мочи	
После операции может развиться недержание мочи	1a
Одновременное выполнение антистрессовой операции снижает риск послеоперационного недержания мочи	1a
Дополнительное проведение антистрессовой операции повышает риск осложнений	1a
Женщины с пролапсом ОМТ и ГАМП	
Получены неубедительные данные низкого уровня, свидетельствующие об эффективности хирургического лечения пролапса ОМТ в улучшении симптомов ГАМП	2

4.3.3.4. Рекомендации по лечению женщин со стрессовым недержанием мочи и пролапсом органов малого таза

Рекомендации для женщин с симптоматическим пролапсом ОМТ и симптоматическим или скрытым стрессовым недержанием мочи	**СР**
Предлагайте одновременную коррекцию пролапса ОМТ и стрессового недержания мочи	Сильная
Предупреждайте женщин о более высоком риске осложнений при комбинированном лечении по сравнению с коррекцией только пролапса	Сильная
Рекомендации для женщин с симптоматическим пролапсом ОМТ без симптоматического или скрытого стрессового недержания мочи	
Предупреждайте женщин о риске развития стрессового недержания мочи после коррекции пролапса	Сильная
Предупреждайте женщин о том, что более высокий риск осложнений комбинированного лечения по сравнению только с коррекцией пролапса может перевешивать возможные преимущества антистрессовой операции	Сильная

4.3.4. Дивертикулы уретры

Дивертикулы уретры у женщин представляют собой мешковидные выпячивания всей стенки уретры или только слизистой между периуретральными тканями и передней стенкой влагалища. Дивертикулы уретры вызывают различные симптомы, включая боль, ургентность, учащенное мочеиспускание, рецидивные ИМП, выделения из влагалища, диспареунию, затрудненное мочеиспускание или недержание мочи.

4.3.4.1. Вопрос

Какой оптимальный метод подтверждения диагноза у женщин с клиническим подозрением на дивертикул уретры?

4.3.4.2. Данные литературы

Ни в одном из исследований не приводится данных по точности диагностики, однако в серии из 27 пациентов авторы пришли к выводу, что МРТ с вагинальной или ректальной катушкой обладает более высокой точностью, чем видеоцистоуретрография [398]. В исследовании, включавшем 60 пациентов, Pathi и соавт. показали, что чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность МРТ составляют 100, 83, 92 и 100% соответственно [399]. Dwarkasing и соавт. также описали 100% чувствительность и специфичность МРТ в группе из 60 женщин [400]. При этом в исследовании, включавшем 41 пациентку, данные МРТ в 25% случаев отличались от результатов хирургической ревизии [401].

4.3.4.3. Вопрос

Какова относительная эффективность доступных методов хирургического лечения симптоматических дивертикулов уретры у женщин?

4.3.4.4. Хирургическое лечение

В литературе отсутствуют рандомизированные исследования. В современных сериях чаще всего описывают хирургическое удаление. В некоторых случаях развиваются рецидивы; по данным Han и соавт., она составляет 33% при U-образных и 60% при дивертикулах, циркулярно охватывающих уретру, в течение года после операции [402], а по данным Ingber и соавт. – 10,7% у 122 женщин. У пациентов с проксимальными и множественными дивертикулами или операциями на ОМТ в анамнезе отмечается более высокий риск рецидива [403]. После дивертикулэктомии у 20% женщин появляется стрессовое недержание мочи, которое требует дополнительного лечения [404–407]. При этом оно чаще развивается при проксимальных и крупных дивертикулах (> 30 мм).

В дивертикулах могут развиваться опухолевые изменения (6%), включая инвазивную аденокарциному [408].

4.3.4.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению дивертикулов уретры

Резюме по данным литературы	**УД**
МРТ обладает чувствительностью и специфичностью в диагностике дивертикулов уретры, однако есть риск установки неправильного диагноза и возможного пропуска опухолевых изменений внутри просвета	3
Хирургическое удаление симптоматических дивертикулов уретры дает хорошие отдаленные результаты, однако необходимо предупреждать о риске рецидива и развития стрессового недержания мочи	3

Рекомендации	СР
Симптоматические дивертикулы уретры необходимо удалять хирургическим путем	Сильная

4.3.5. Стрессовое недержание мочи у мужчин

При неэффективности консервативной терапии (см. раздел 4.1.3.3.5) рекомендуются другие методы лечения.

4.3.5.1. Лекарственная терапия

В трех рандомизированных исследованиях показано более раннее восстановление удержания мочи у мужчин, получавших дулоксетин в виде монотерапии [409] или в комбинации с тренировкой мышц тазового дна при стрессовом недержании мочи после хирургического лечения [410, 411].

4.3.5.1.1. Резюме по данным литературы по лекарственной терапии стрессового недержания мочи у мужчин

Резюме по данным литературы	**УД**
Дулоксетин в виде монотерапии или в комбинации с консервативной терапией позволяет ускорить восстановление удержания мочи, но не улучшает общие показатели удержания после хирургических операций на предстательной железе. Кроме того, он может вызывать серьезные, хотя и транзиторные, нежелательные явления	1b

4.3.5.2. Объемообразующие вещества у мужчин

Введение объемообразующих веществ используют с целью замещения поврежденной зоны сфинктера. В первых публикациях показана их ограниченная эффективность в лечении недержания мочи при недержании мочи после радикальной простатэктомии [412, 413].

4.3.5.2.1. Вопрос

Позволяет ли введение объемообразующих препаратов устранить недержание мочи у мужчин (в том числе после радикальной простатэктомии), улучшить качество жизни и может ли оно вызвать нежелательные явления?

4.3.5.2.2. Данные литературы

Большинство исследований представляют собой серии случаев с небольшим числом пациентов. В небольших когортных исследованиях показано отсутствие эффективности различных веществ [414, 415]. Тем не менее гидрогель на основе полиакриламида позволяет незначительно улучшить качество жизни без устранения недержания мочи [414]. В Кохрановском обзоре по хирургическому лечению недержания мочи после радикальной простатэктомии авторы смогли найти только одно исследование, которое бы соответствовало критериям включения [416]. В проспективном рандомизированном исследовании сравнивали имплантацию искусственного сфинктера с введением частиц силикона (MacroplastiqueTM) у 45 пациентов. В группе искусственного сфинктера удержание мочи было достигнуто у 82% пациентов по сравнению с 46% в группе частиц силикона. Введение силикона пациентам с недержанием мочи тяжелой степени обладает более низкой эффективностью.

4.3.5.2.3. Резюме по данным литературы по использованию объемообразующих веществ у мужчин

Резюме по данным литературы	**УД**
Отсутствуют данные о том, что объемообразующие вещества позволяют устранить недержание мочи после радикальной простатэктомии	2a
Получены данные низкого качества о том, что объемообразующие вещества дают временное, краткосрочное улучшение качества жизни у мужчин с недержанием мочи после радикальной простатэктомии	3
Отсутствуют данные о превосходстве одного объемообразующего вещества над другим	3

4.3.5.3. Фиксированные мужские слинги

Наряду с наружными компрессионными устройствами и объемообразующими веществами для лечения недержания мочи после радикальной простатэктомии используют мужские слинги. Фиксированные слинги устанавливают под уретрой и фиксируют позадилонным или трансобтураторным доступом. Натяжение слинга устанавливается интраоперационно, и его нельзя в последующем корректировать.

Для восстановления удержания мочи с помощью мужских слингов в настоящее время предложены две концепции:

- восстановление удержания за счет компрессии уретры (InVance, Istop TOMS, Argus);
- восстановление удержания за счет изменения положения луковицы уретры (AdVance) [417].

Хотя искусственный сфинктер можно использовать при любой степени недержания мочи после радикальной простатэктомии, мужские слинги рекомендуется устанавливать при недержании легкой/средней степени. При этом четких критериев недержания легкой и средней степени не установлено. В большинстве исследований устранение недержания определялось как отсутствие необходимости использовать прокладки или одна страховая прокладка в течение 24 часов. Ряд авторов используют более строгий критерий потери менее 2 г мочи во время 24-часового прокладочного теста [418].

4.3.5.3.1. Вопрос

Позволяют ли фиксированные субуретральные слинги у мужчин устранить стрессовое недержание мочи после радикальной простатэктомии, улучшить качество жизни и могут ли они вызвать нежелательные явления?

4.3.5.3.2. Данные литературы

В литературе опубликовано три обзора хирургического лечения недержания мочи после радикальной простатэктомии [419–421] и, кроме того, доступно большое количество неконтролируемых серий, включающих пациентов, которым устанавливали слинги нескольких типов [422, 423].

В исследовании 136 пациентов показана эффективность «функционального» слинга (AdVance) при среднем периоде наблюдения три года [424]. В других, более ранних когортных исследованиях получены результаты лечения 614 пациентов со средним периодом наблюдения от трех месяцев до трех лет. Показатели субъективного устранения недержания варьируют от 8,6 до 73,7% и в среднем составляют 49,5%. Лучевая терапия считается отрицательным прогностическим фактором [422]. У 5,7–1,3% мужчин после операции отмечались СНМ, с низкой частотой эрозии и хронической боли (0–0,4%) [418, 424–426]. Установка слинга была неэффективной примерно в 20% случаев. В настоящее время в ряде стран больше не доступен ранее применяемый слинг InVance.

С целью раннего восстановления удержания мочи после робот-ассистированной радикальной простатэктомии предложена одновременная установка аутологичного слинга семявыносящего протока ниже пузырно-уретрального анастомоза. В двух рандомизированных исследованиях [427, 428] показана эффективность слинга через месяц наблюдения [429], а в третьем – преимущество шестилепесткового над двухлепестковым слингом через месяц наблюдения. Однако по данным более крупного рандомизированного исследования (n = 195), показатели полного или почти полного удержания мочи через 6 месяцев не отличаются – 66 и 65%, 88 и 87% соответственно [430].

4.3.5.3.3. Резюме по данным литературы по фиксированным мужским слингам

Резюме по данным литературы	**УД**
Получены ограниченные краткосрочные данные о том, что мужские слинги позволяют устранить или уменьшить выраженность недержания мочи после радикальной простатэктомии легкой/средней степени	3
Отсутствуют данные об улучшении показателей удержания мочи через 6 месяцев после робот-ассистированной радикальной простатэктомии при одновременной установке аутологичного слинга	3
Фиксированные мужские слинги обладают более низкой эффективностью у мужчин с недержанием мочи тяжелой степени, лучевой терапией или хирургическим лечением стриктуры уретры в анамнезе	3
Отсутствуют данные о превосходстве одного типа мужского слинга над другим	3

4.3.5.4. Регулируемые мужские слинги

Регулируемые мужские слинги позволяют изменять натяжение слинга после операции. Для мужчин доступны три системы: Remeex, Argus и ATOMS.

4.3.5.4.1. Вопрос

Позволяют ли регулируемые субуретральные слинги устранить стрессовое недержание мочи у мужчин после радикальной простатэктомии, улучшить качество жизни и могут ли они вызвать нежелательные явления?

4.3.5.4.2. Данные литературы

К настоящему времени не проводилось рандомизированных исследований. Большинство публикаций включают проспективные или ретроспективные серии с различной длительностью наблюдения и различными критериями эффективности. Некоторые работы опубликованы в виде тезисов к конференциям. По системе Remeex опубликовано только два тезиса с противоречивыми данными. В одном исследовании, которое включало 19 пациентов с наблюдением около 7 лет, эффективность составила 70%, без случаев удаления слинга, инфекции или эрозии. Во втором исследовании приведены результаты 25-месячного наблюдения 14 пациентов. Только 36% из них были удовлетворены операцией, а слинг приходилось неоднократно корректировать. Частота механической несостоятельности системы составила 21% [431].

Система Argus
По системе Argus доступные данные 404 мужчин, но только 4 исследования включали более 50 пациентов [432, 433], с наибольшей длительностью наблюдения 2,4 года. Эффективность слинга варьирует от 17 до 91,6%, в среднем 57,6%, преимущественно по субъективной оценке. Повторную коррекцию слинга проводят в 22,9–41,5% случаев [433]. Частота инфицирования слинга составила 5,4–8% [432], эрозии – 5–10% [434], перфорации уретры – 2,7–16% [432]. Боль в зоне установки слинга обычно носит временный характер, но описана также хроническая боль [432, 434]. Эти осложнения требуют удаления устройства у 10–15% мужчин [433].

Система ATOMS состоит из сетчатого импланта с интегрированной гидравлической подушкой и титановым инъекционным портом, устанавливаемым подкожно в нижних отделах живота или мошонке для изменения объема подушки. В первых публикациях частота объективного устранения недержания составила 60,5%, с уменьшением выраженности в 23,7% случаев, но при этом коррекция слинга проводилась до 9 раз [435, 436].

4.3.5.4.3. Резюме по данным литературы по регулируемым мужским слингам

Резюме по данным литературы	**УД**
Получены ограниченные данные о том, что регулируемые слинги позволяют устранить или уменьшить выраженность стрессового недержания мочи	3
Получены ограниченные данные о высокой частоте раннего удаления слингов	3
В литературе не опубликовано данных о превосходстве регулируемых слингов над другими типами слингов	3

4.3.5.5. Компрессионные устройства для мужчин
Наружные компрессионные устройства можно разделить на два типа в зависимости от сдавления просвета уретры: циркулярные и нециркулярные [419]. Искусственный сфинктер мочевого пузыря представляет собой стандарт лечения стрессового недержания мочи средней/тяжелой степени у мужчин. Большинство данных по эффективности и осложнениям искусственного сфинктера получены в старых ретроспективных когортных исследованиях, а рандомизированные исследования не проводились вследствие отсутствия метода сравнения. Врачи, которые планируют установку искусственного сфинктера, должны понимать, что, если они не уверены в возможности пациента управлять работой устройства, его лучше не имплантировать. Описан ряд стандартных осложнений установки сфинктера, включая механическую поломку, сдавление уретры фиброзной тканью, эрозию и инфекцию. Нециркулярные сдавливающие устройства состоят из двух баллонов, расположенных вблизи зоны пузырно-уретрального анастомоза. Баллоны можно наполнить и изменять их объем после операции через мошоночный порт. Пациенты с когнитивными нарушениями или потерей ловкости рук будут испытывать сложности в обращении с искусственным сфинктером мочевого пузыря.

4.3.5.5.1. Вопрос
Позволяют ли внешние компрессионные устройства устранить стрессовое недержание мочи у мужчин после радикальной простатэктомии, улучшить качество жизни и вызывают ли они нежелательные явления?

4.3.5.5.2. Данные литературы
Искусственный сфинктер мочевого пузыря
Хотя искусственный сфинктер мочевого пузыря считается стандартом лечения стрессового недержания мочи, в трех систематических обзорах [416, 421, 437] представлены ограниченные данные низкого качества, за исключением одного рандомизированного исследования, в котором сравнивали искусственный сфинктер с объемообразующими веществами [412]. Показатели удержания мочи достигают 80%, с более низкой эффективностью у пациентов, которым проводилась лучевая терапия ОМТ [419].

Trigo Rocha и соавт. опубликовали результаты проспективного когортного исследования, включавшего 40 пациентов, со средним периодом наблюдения 53 месяца. Они показали, что из всех уродинамических параметров только низкая податливость мочевого пузыря отрицательно влияла на результат [438]. По данным другого ретроспективного исследования, уродинамические факторы не влияют на эффективность искусственного сфинктера [439].

При повторной установке сфинктера можно использовать транскорпоральную технику, но в литературе нет данных о ее эффективности [440]. При сохранении недержания мочи после установки одной манжеты размером 4 см можно использовать вторую манжету, хотя она не улучшает контроль над удержанием мочи. Появление манжеты размером 3,5 см позволяет избавиться от необходимости установки второй манжеты [441, 442]. У пациентов с полным удержанием мочи после имплантации искусственного сфинктера отмечается более высокий риск эрозии [443]. В небольшом исследовании показаны результаты имплантации искусственного сфинктера при неэффективности мужского слинга Advance, с сопоставимой эффективностью первичной и вторичной имплантации [444].

Нециркулярные компрессионные устройства (ProAct)

В литературе опубликованы исследования, в которых мужчинам со стрессовым недержанием мочи после радикальной простатэктомии устанавливали баллоны с регулируемым объемом кнаружи от проксимальной части бульбозного отдела уретры. В проспективном когортном исследовании (n = 128) функциональные результаты описывались как «хорошие» у 68% пациентов, но в 18% случаев устройство необходимо было удалить [445]. В подгруппе больных, перенесших лучевую терапию, эффективность составила всего 46%, с более высокой частотой эрозии уретры.

В квазирандомизированном исследовании, в котором сравнивали нециркулярное компрессионное устройство (ProAct) с мужским слингом, фиксируемым к костям, показана сопоставимая эффективность обоих типов устройств в лечении стрессового недержания мочи (68 и 65% соответственно) [446]. В других проспективных исследованиях показана высокая частота осложнений, с необходимостью удаления устройства в 11–58% случаев [421, 447–450]. В противоречивом исследовании авторы отмечают, что 50% пациентов были в значительной степени обеспокоены сохраняющимся недержанием мочи [451]. В настоящее время изучаются другие виды искусственных сфинктеров, хотя они уже могли появиться на рынке.

4.3.5.5.3. Резюме по данным литературы по компрессионным устройствам для мужчин

Резюме по данным литературы	**УД**
Согласно опубликованным данным, первичная имплантация искусственного мочевого сфинктера эффективна в лечении стрессового недержания мочи у мужчин	2b
Отдаленные показатели неэффективности искусственного мочевого сфинктера остаются высокими, хотя можно выполнить замену устройства	3
Получены противоречивые данные по влиянию лучевой терапии ОМТ в анамнезе на результаты установки искусственного мочевого сфинктера	3
Эффективность тандемной имплантации остается неясной	3
К настоящему времени опубликовано недостаточно данных по превосходству одного хирургического доступа для имплантации манжеты над другим	3
Очень ограниченные краткосрочные данные свидетельствуют об эффективности нециркулярных компрессионных устройств (ProACT) в лечении стрессового недержания мочи после радикальной простатэктомии	3
Нециркулярные компрессионные устройства (ProACT) имеют высокие показатели неэффективности и осложнений, что часто приводит к их удалению	3
Частота удаления искусственного сфинктера вследствие инфекции или эрозии остается высокой (в ряде серий до 24%)	3
После имплантации искусственного мочевого сфинктера часто происходит механическая поломка	3
После удаления или механической поломки искусственного сфинктера можно провести ревизию и повторную имплантацию	3

4.3.5.6. Рекомендации по лечению стрессового недержания мочи у мужчин

Рекомендации по хирургическому лечению стрессового недержания мочи у мужчин	**СР**
Для ускорения восстановления удержания мочи после операций на предстательной железе можно использовать дулоксетин, однако необходимо информировать пациентов о возможных нежелательных явлениях и о том, что в большинстве европейских стран это показание нерецептурное	Слабая
Предлагайте объемообразующие вещества при недержании мочи легкой степени после радикальной простатэктомии только тем мужчинам, которые хотят временного устранения недержания	Слабая
Не предлагайте объемообразующие вещества мужчинам с тяжелой степенью недержания мочи после радикальной простатэктомии	Слабая
Предлагайте фиксированные слинги мужчинам с легкой/умеренной степенью недержания мочи после радикальной простатэктомии	Слабая
Предупреждайте пациентов о том, что недержание мочи тяжелой степени, лучевая терапия ОМТ в анамнезе или хирургическое лечение стриктуры уретры отрицательно влияют на эффективность мужских слингов	Слабая
Предлагайте искусственный мочевой сфинктер мужчинам с умеренной/тяжелой степенью недержания мочи после радикальной простатэктомии	Слабая
Имплантацию искусственного мочевого сфинктера или искусственного компрессионного устройства (ProACT) необходимо проводить только в экспертных центрах	Слабая
Предупреждайте мужчин, которым планируется установка искусственного мочевого сфинктера или искусственного компрессионного устройства (ProACT), что даже в экспертных центрах сохраняется высокий риск осложнений, механической поломки с необходимостью удаления устройства	Слабая
Не предлагайте нециркулярные компрессионные устройства (ProACT) мужчинам, которым проводилась лучевая терапия ОМТ	Слабая

** Критерии легкой и умеренной степени недержания мочи после радикальной простатэктомии остаются неопределенными.*

4.3.6. Хирургическое лечение резистентной гиперактивности детрузора

4.3.6.1. Введение ботулинического токсина типа А в стенку мочевого пузыря

Онаботулотоксин типа А (BOTOX) в дозе 100 Ед, растворяемый в 10 мл физиологического раствора и вводимый в 20 точек стенки мочевого пузыря выше треугольника Льето (по 0,5 мл на одно введение), одобрен в Европе для лечения ГАМП с сохраняющимся или резистентным ургентным недержанием мочи у взрослых обоих полов, несмотря на небольшое количество мужчин, включенных в регистрационные исследования [452, 453]. Хирурги должны понимать, что другие дозы онаботулотоксина типа А и другие формы дозирования ботулинического токсина типа А, абоботулотоксин типа А и инкоботулотоксин типа А не одобрены к применению при ургентном недержании мочи. Дозы онаботулотоксина типа А нельзя соотносить с другими торговыми марками ботулотоксина типа А. Как правило, препарат сохраняет свою эффективность при повторном введении, хотя в ряде исследований отмечалась высокая частота отказа от лечения. Наиболее значимые нежелательные явления при введении 100 Ед ботулотоксина, описанные в регистрационных исследованиях, включают ИМП и увеличение объема остаточной мочи, при котором может потребоваться чистая периодическая катетеризация [454].

4.3.6.1.1. Вопрос

Превосходит ли введение в стенку мочевого пузыря онаботулотоксина по эффективности отсутствие лечения в устранении или уменьшении выраженности ургентного недержания мочи у взрослых?

4.3.6.1.2. Данные литературы

После исследования с титрованием дозы, в котором была установлена идеальная доза 100 Ед, проводилось два рандомизированных исследования III фазы (1:1), включавших 1105 пациентов с «мокрым» типом ГАМП, у которых были недостаточно эффективны антихолинергические препараты. Участников распределили в группу введения в стенку мочевого пузыря онаботулотоксина (100 Ед) или фи-

зиологического раствора. Исходно у пациентов в среднем отмечалось более 5 эпизодов ургентного недержания мочи, около 12 мочеиспусканий в день и небольшой объем остаточной мочи. Через 12 недель у больных в группе ботулотоксина количество эпизодов ургентного недержания мочи в день сократилось вдвое, а мочеиспусканий – более чем в два раза. Всего в группе ботулотоксина 22,9% пациентов полностью удерживали мочу по сравнению с 6,5% в группе физиологического раствора [455].

В группе ботулотоксина наблюдалось длительное улучшение качества жизни, которое оценивали по данным опросника TBS через 12 недель, с более чем 60% положительных ответов, что вдвое превышало показатели в группе физиологического раствора. В когортных исследованиях показана эффективность введения ботулотоксина в стенку мочевого пузыря у пожилых и ослабленных пожилых пациентов [456], хотя она может быть ниже в этой группе, наряду с более высоким объемом остаточной мочи (> 150 мл).

В объединенном анализе двух рандомизированных исследований медиана времени до необходимости повторного введения составила 24 недели [454, 455]. При наблюдении более 3,5 лет показано сохранение или увеличение длительности эффекта каждого последующего введения, с медианой 7,5 месяца [457].

В недавно проведенном рандомизированном исследовании, в котором сравнивали введение 100 Ед онаботулотоксина и прием солифенацина (с возможностью повышения дозы или переходом на троспий в группе солифенацина), через 6 месяцев показатели уменьшения выраженности ургентного недержания мочи были сопоставимы [458]. При этом в группе ботулотоксина чаще наблюдалось полное устранение недержания мочи (27 и 13%, p = 0,003), но была выше частота задержки мочи (5 и 0%) и ИМП (33 и 13%) в течение первых двух месяцев. В группе антимускариновых препаратов пациенты чаще отмечали сухость во рту.

Диагностика гиперактивности детрузора на КУДИ не влияет на эффективность введения онаботулотоксина у пациентов с ургентным недержанием мочи [61].

4.3.6.1.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по введению ботулотоксина типа А в стенку мочевого пузыря

Резюме по данным литературы	**УД**
Одно введение онаботулотоксина типа А (100 Ед) в стенку мочевого пузыря превосходит по эффективности плацебо в устранении или уменьшении выраженности недержания мочи и улучшении качества жизни	1a
Отсутствуют данные о том, что эффективность онаботулотоксина типа А снижается при повторном введении	3
При введении онаботулотоксина пожилым ослабленным пациентам отмечается высокий риск увеличения объема остаточной мочи	3
Введение онаботулотоксина (100 Ед) сопровождается высоким риском бактериурии, но ее клиническое значение до конца не определено	1b
Онаботулотоксин типа А (100 Ед) превосходит солифенацин в устранении ургентного недержания мочи, но показатели уменьшения выраженности недержания выглядят сопоставимыми	1b

Рекомендации	**СР**
Предлагайте введение онаботулотоксина типа А (100 Ед) в стенку мочевого пузыря пациентам с ургентным недержанием мочи, у которых неэффективна консервативная терапия (тренировка мышц тазового дна и/или лекарственная терапия)	Сильная
Предупреждайте пациентов об ограниченной длительности эффекта, риске ИМП и возможной необходимости длительной самокатетеризации (убедитесь в том, что они хотят и могут ее проводить)	Сильная

4.3.6.2. Стимуляция крестцового нерва (нейромодуляция)

На первой стадии двухэтапной имплантации электрод устанавливают чрескожно под рентгеноскопическим контролем в крестцовое отверстие вдоль крестцового нерва, обычно на уровне S3. Хотя раньше использовали технику установки временных электродов, в последнее время для более длительной тестовой фазы стали применять тонкие постоянные электроды. Пациентов, у которых во время тестовой фазы отмечается улучшение симптомов более чем на 50%, отбирают на имплантацию всего устройства, включая импульсный генератор. В литературе опубликованы данные только по этой подгруппе больных.

4.3.6.2.1. Вопрос

Какова клиническая эффективность сакральной нейромодуляции у взрослых с недержанием мочи по сравнению с альтернативными методами лечения?

4.3.6.2.2. Данные литературы

Все рандомизированные исследования имеют недостаток в том, что врачи, оценивающие эффект, и пациенты не были маскированы в отношении проводимого лечения, поскольку все больные перед рандомизацией успешно прошли тестовую фазу. В Кохрановский обзор за период до марта 2008 г. [459] включено три рандомизированных исследования, в которых изучали стимуляцию крестцового нерва у пациентов с резистентным ургентным недержанием мочи.

В одном исследовании имплантацию сравнивали с контрольной группой, в которой пациенты продолжили лекарственную терапию с отсроченной имплантацией через 6 месяцев. У 50% больных с немедленной имплантацией через 6 месяцев отмечалось уменьшение выраженности ургентного недержания мочи более чем на 90% по сравнению с 1,6% в контрольной группе [460]. В другом рандомизированном исследовании [461] получены аналогичные результаты, хотя эти пациенты уже были включены в первую публикацию [460]. По данным Weil и соавт. [461], влияние на общее качество жизни, оцениваемое по опроснику SF-36, было неопределенным, поскольку показатели между двумя группами отличались только в одном из восьми доменов.

Опубликован анализ результатов 17 серий случаев, включавших пациентов с ургентным недержанием мочи, которым проводилось лечение в начале применения сакральной нейромодуляции [462]. При длительности наблюдения от одного до трех лет примерно у 50% пациентов отмечалось уменьшение выраженности недержания мочи более чем на 90%, у 25% – улучшение на 50–90% и еще у 25% – улучшение менее чем на 50%. В двух сериях, в которых описывали результаты сакральной нейромодуляции при среднем периоде наблюдения или его медиане не менее 4 лет [463, 464], наблюдалось сохранение эффективности (> 50% улучшение по сравнению с исходными показателями) примерно у 50 пациентов, доступных для наблюдения. Полное устранение ургентного недержания мочи отмечалось в 15% случаев [464]. В рандомизированном исследовании сравнивали введение 200 Ед ботулотоксина типа А (при необходимости допускалось повторное введение) и тестовую и постоянную сакральную нейромодуляцию [465] (исследование ROSETTA). Результат – более низкие показатели устранения ургентного недержания мочи в группе нейромодуляции через 6 месяцев: 4% по сравнению с 20% в группе онаботулотоксина ($p < 0,001$). У 46% больных в группе ботулотоксина и 26% в группе нейромодуляции отмечалось уменьшение количества эпизодов недержания как минимум на 75% ($p < 0,001$). Показатель устранения недержания в 4% также ниже, чем результаты, полученные в другом рандомизированном исследовании, в котором сравнивали нейромодуляцию и стандартную медикаментозную терапию (39% в 1-й группе через 6 месяцев наблюдения); однако среднее исходное количество эпизодов недержания мочи в день в группе нейромодуляции (2,4 [± 1,7]) было ниже, чем в исследовании ROSETTA (5,3 [± 2,7]), что свидетельствует о менее тяжелой популяции [466].

Частота нежелательных явлений при имплантации составляет 50%, с необходимостью хирургической ревизии в 33–41% случаев [463, 464]. В анализе подгрупп рандомизированного исследования показана сопоставимая эффективность в уменьшении выраженности ургентного недержания мочи вне зависимости от наличия гиперактивности детрузора перед имплантацией. В другом исследовании получены аналогичные результаты у пациентов с уродинамической гиперактивностью детрузора и без нее [467].

4.3.6.2.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по сакральной нейромодуляции

Резюме по данным литературы	**УД**
Сакральная нейромодуляция превосходит по эффективности продолжение неэффективной консервативной терапии в устранении ургентного недержания мочи, но в исследованиях не использовали плацебо-контроль	1b
Через 6 месяцев наблюдения сакральная нейромодуляции не превосходит по эффективности введение 200 Ед ботулотоксина	3
У пациентов с имплантированным нейромодулятором отдаленные показатели уменьшения выраженности ургентного недержания мочи составляют 50%, и они сохраняются не менее чем у 50% пациентов, а у 15% достигается полное устранение недержания	3
Поэтапное использование тонких, постоянных электродов позволяет осуществить полную имплантацию у большего числа пациента, чем при временной тестовой стимуляции	4

Рекомендации	СР
Предлагайте сакральную нейромодуляцию пациентам с ургентным недержанием мочи, резистентным к антимускариновой терапии	Сильная

4.3.6.3. Цистопластика/деривация мочи

4.3.6.3.1. Аугментационная цистопластика

Аугментационная цистопластика (также носит название кламовой цистопластики) представляет собой подшивание детубуляризированного сегмента кишечника к раскрытой стенке мочевого пузыря. Чаще всего для этого используют дистальный отдел подвздошной кишки, но при соответствующей длине можно использовать любую часть кишечника. В исследовании не было обнаружено различий между рассечением стенки мочевого пузыря в сагиттальной или фронтальной плоскости [468, 469]. Операция может выполняться открытым или робот-ассистированным доступом, однако второй вариант занимает намного больше времени [470].

К настоящему времени не проводилось рандомизированных исследований, в которых бы сравнивали аугментацию мочевого пузыря и другие методы лечения ургентного недержания мочи. Чаще всего аугментация проводится для коррекции нейрогенной гиперактивности детрузора или при небольшой вместимости мочевого пузыря с низкой податливостью стенки, связанной с фиброзом, туберкулезом, лучевой терапией или хроническим воспалением при интерстициальном цистите.

В самую крупную серию по аугментации мочевого пузыря включена 51 женщина с идиопатическим и нейрогенным ургентным недержанием мочи [471]. При среднем периоде наблюдения 74,5 месяца только в 53% случаев было достигнуто удержание мочи и пациенты были удовлетворены результатами операции, в 25% случаев отмечалось небольшое недержание мочи, еще в 18% случаев – инвалидизирующее ургентное недержание мочи. Эффективность лечения пациентов с идиопатической гиперактивностью детрузора (58%) была ниже, чем больных с нейрогенным ургентным недержанием мочи (90%).

При длительности наблюдения 5–17 лет часто встречались нежелательные явления, которые представлены в анализе более 267 пациентов, у 61 из которых было ненейрогенное ургентное недержание мочи [472]. Кроме того, многие пациенты для адекватного опорожнения мочевого пузыря проводили чистую периодическую катетеризацию (табл. 3). Остается неясным, уменьшают ли муколитические средства выработку слизи. В единственном рандомизированном исследовании, в котором сравнивали муколитические препараты, не выявлено различий между N-ацетилцистеином, аспирином или ранитидином. В небольшом исследовании (n = 40) описано уменьшение выработки слизи, необходимости промывания мочевого пузыря из-за неработающего катетера и сокращение сроков госпитализации при подкожном введении октреотида непосредственно перед операцией и в течение 15 дней после нее [473].

В зависимости от относительной стоимости ботулотоксина типа А и аугментационной цистопластики второй вариант выглядит более экономически привлекательным в течение 5 лет наблюдения при низкой частоте осложнений и сохранении эффекта ботулотоксина < 5 месяцев [474].

Таблица 3. Осложнения аугментации мочевого пузыря

Краткосрочные осложнения	**Частота, %**
Кишечная непроходимость	2
Инфекция	1,5
Тромбоэмболия	1
Кровотечение	0,75
Свищ	0,4
Отдаленные осложнения	**Частота, %**
Чистая периодическая катетеризация	38
Инфекция мочевых путей	70% бессимптомные; 20% симптоматические
Мочекаменная болезнь	13
Метаболические нарушения	16
Нарушение функции почек	2
Перфорация мочевого пузыря	0,75
Изменение функции кишечника	25

4.3.6.3.2. Миэктомия детрузора (аутоаугментация мочевого пузыря)
Миэктомия детрузора проводится для увеличения вместимости мочевого пузыря и снижения давления накопления путем рассечения или иссечения части детрузора, с созданием выпячивания слизистой или псевдодивертикула. Изначально она была описана для аугментации мочевого пузыря у детей [475].

В двух сериях [476, 477], включавших взрослых пациентов с идиопатической и нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, показаны плохие отдаленные результаты, связанные с фиброзом псевдодивертикула. В настоящее время эта техника применяется редко или не применяется вообще.

4.3.6.3.3. Деривация мочи
Деривация мочи остается вариантом реконструктивной операции у пациентов с сохраняющимся недержанием мочи после многочисленных операций, лучевой терапии или патологии органов малого таза, которые привели к необратимой несостоятельности сфинктера или развитию свища. В таких случаях показано выполнение необратимой деривации мочи. Варианты включают создание подвздошного кондуита, ортотопического необладдера и гетеротопического необладдера с катетеризируемой стомой Митрофанова. В литературе представлено недостаточно сравнительных данных по влиянию этих операций на качество жизни. В небольшом исследовании, в котором сравнивали подвздошный и толстокишечный кондуит, не выявлено различий в частоте инфекций мочевыводящих путей и стенозе кишечно-мочеточникового анастомоза. Однако в литературе нет информации по применению этих вмешательства при некупируемом ургентном недержании мочи [468]. По этой причине выбор метода лечения должен зависеть от индивидуальных особенностей и информированного согласия пациента.

4.3.6.3.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по цистопластике/деривации мочи

Резюме по данным литературы	**УД**
Получены ограниченные данные по эффективности аугментационной цистопластики и деривации мочи в лечении идиопатической гиперактивности детрузора	3
Аугментационная цистопластика связана с высоким риском краткосрочных и отдаленных осложнений	3
После аугментационной цистопластики часто необходимо проводить чистую периодическую катетеризацию	3
Отсутствуют сравнительные данные по эффективности или осложнениям аугментационной цистопластики и деривации мочи	3
Миэктомия детрузора неэффективна у взрослых с недержанием мочи	3

Рекомендации	**СР**
Предлагайте аугментационную цистопластику пациентам с недержанием мочи, у которых неэффективны другие методы лечения	Слабая
Предупреждайте пациентов, которым планируется аугментационная цистопластика, о необходимости пожизненного наблюдения и высоком риске необходимости проведения чистой периодической самокатетеризации; убедитесь, что они хотят и могут ее проводить	Слабая
Не предлагайте миэктомию детрузора в качестве лечения недержания мочи	Слабая
Предлагайте деривацию мочи только пациентам, у которых неэффективны менее инвазивные методы лечения недержания мочи и которые согласны жить со стомой, и предупреждайте возможном небольшом риске развития злокачественных опухолей	Слабая

4.3.7. Хирургическое лечение пациентов со смешанным недержанием мочи

4.3.7.1. Вопрос

Отличаются ли результаты хирургического лечения у взрослых со смешанным недержанием мочи от результатов пациентов со стрессовым или ургентным недержанием в чистом виде?

4.3.7.2. Данные литературы

Многие рандомизированные исследования включали пациентов со стрессовым или ургентным недержанием в чистом виде, но лишь в нескольких из них отдельно представлены результаты лечения больных со смешанным и стрессовым или ургентным недержанием.

Дополнительный анализ исследования SISTER показал, что наличие ургентности до операции отрицательно влияло на эффективность аутологичного фасциального слинга или кольпосуспензии по Берчу [335]. В аналогичном анализе другого рандомизированного исследования, в котором сравнивали трансобтураторные и позадилонные слинги, обнаружено, что эффективность лечения была обратно пропорциональна степени ургентности до операции [78]. При этом в ранее проведенном исследовании отмечалось, что эффективность хирургического лечения не зависит от наличия ургентности перед операцией (это исследование включало небольшое количество пациентов с уродинамической гиперактивностью детрузора). В другом рандомизированном исследовании, включавшем 93 женщины со смешанным недержанием мочи, показано более выраженное улучшение удержания мочи и качества жизни после комбинированной установки слинга TVT и введения ботулотоксина по сравнению с обоими методами по отдельности [478].

В сериях случаев наблюдается тенденция к более низким результатам у пациентов со смешанным недержанием мочи по сравнению с пациентами со стрессовым недержанием в чистом виде. В серии, включавшей 192 женщины, которым проводилась установка синтетического слинга, показатели общей удовлетворенности были ниже у пациентов со смешанными симптомами и гиперактивностью детрузора на КУДИ до операции по сравнению с больными со стрессовым недержанием в чистом виде и нормальными показателями КУДИ (75 и 98% соответственно) [479]. При сравнении двух параллельных когорт пациентов с гиперактивностью детрузора и без нее, которым проводилось хирургическое лечение стрессового недержания мочи, результаты были ниже у женщин со смешанным недержанием мочи [480].

В одной когорте из 450 женщин показано, что при смешанном недержании мочи с преобладанием ургентного компонента эффективность лечения падает до 52% по сравнению с 80% при преобладании стрессового недержания [481]. В исследовании, включавшем 1113 женщин, которым проводилась установка слинга TOT, частота устранения стрессового компонента не отличалась у женщин с преобладанием стрессового или ургентного недержания. При этом у женщин с преобладанием стрессового недержания мочи общие результаты были статистически значимо выше, чем у женщин с преобладанием ургентного недержания [482].

В проспективном многоцентровом исследовании сравнивали установку слинга TVT (n = 42) и слинга TVT (n = 90) пациенткам со смешанным недержанием мочи. Несмотря на отсутствие различий в показателях устранения недержания мочи и удовлетворенности, в группе TVT наблюдалось более выраженное уменьшение ургентности и качества жизни [483].

В целом, результаты лечения женщин с имеющимся ургентным недержанием мочи до конца не определены.

4.3.7.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по хирургическому лечению пациентов со смешанным недержанием мочи

Резюме по данным литературы	**УД**
Эффективность хирургического лечения смешанного недержания мочи у женщин ниже, чем стрессового типа в чистом виде	1b
Изменение выраженности ургентности после хирургического лечения стрессового недержания мочи непредсказуемо, и может наблюдаться уменьшение или усиление симптомов	3

Рекомендации	СР
У пациентов со смешанным недержанием мочи вначале необходимо проводить лечение, направленное на наиболее беспокоящие симптомы	Слабая
Предупредите пациентов со смешанным недержанием мочи, что хирургическое лечение менее эффективно, чем у пациентов со стрессовым недержанием в чистом виде	Сильная
Предупредите пациентов со смешанным недержанием мочи, что один метод лечения может быть неэффективным; в некоторых случаях необходимо устранять другие компоненты недержания мочи, а также наиболее беспокоящие симптомы	Сильная

4.3.7.4. Направление дальнейших исследований

В исследованиях необходимо точно определить, что подразумевается под термином «смешанное недержание мочи».

Необходимо провести хорошо спланированное исследование, в котором будут сравниваться методы лечения пациентов со смешанным недержанием мочи и будут точно определены типы смешанного недержания.

4.3.8. Хирургическое лечение недержания мочи у пожилых пациентов

К настоящему времени не проводилось сравнительных исследований хирургического лечения женщин пожилого и молодого возраста, хотя в анализе подгрупп рандомизированных исследований сравнивали когорты пожилых и молодых пациентов.

В рандомизированном исследовании, включавшем 537 женщин, в котором сравнивали позадилонные и трансобтураторные слинги, показано, что после 50 лет эффективность снижается с каждым десятилетием возраста [333]. В рандомизированном исследовании, в котором оценивали факторы риска неэффективности операции TVT и TVT-O у 162 женщин, возраст был специфическим фактором риска рецидива в течение года (скорректированное ОР 1,7 на каждые 10 лет) [334]. В анализе подгрупп исследования SISTER, включавшего 655 женщин, с длительностью наблюдения два года у пожилых пациентов чаще наблюдался положительный результат стресс-теста после операции (ОР 3,7, 95% ДИ 1,7–7,97), реже отмечалось объективное или субъективное уменьшение выраженности стрессового и ургентного недержания мочи и чаще проводилось повторное лечение стрессового недержания (ОР 3,9, 95% ДИ 1,3–11,48). При этом время до нормализации мочеиспускания было сопоставимым [335].

В другом рандомизированном исследовании сравнивали немедленное и отсроченное выполнение операции TVT у пожилых женщин. Результаты подтвердили эффективность лечения, однако в когорте отмечалась более высокая частота осложнений, в частности перфорации мочевого пузыря (22%) и острой задержки мочи (13%) [336].

В когортном исследовании, включавшем 256 женщин, которым проводилась установка слинга TVT-O изнутри кнаружи, показана сопоставимая эффективность у женщин молодого и пожилого возраста, но у пожилых пациентов чаще развивалась ургентность [330].

В когортных исследованиях показана эффективность введения ботулотоксина у пожилых и ослабленных пожилых пациентов [456, 484], хотя она может быть ниже у ослабленных больных, наряду с более высоким объемом остаточной мочи (> 150 мл).

4.3.8.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по хирургическому лечению недержания мочи у пожилых пациентов

Резюме по данным литературы	**УД**
Хирургическое лечение недержания мочи эффективно у женщин пожилого возраста	1
С возрастом повышается риск неэффективности хирургического лечения стрессового недержания мочи или развития осложнений	2
Отсутствуют данные о превосходстве по эффективности или безопасности какого-либо метода хирургического лечения над другими у пожилых женщин	4

Рекомендации	**СР**
Информируйте пожилых женщин с недержанием мочи о повышенных рисках хирургического лечения (включая введение онаботулотоксина типа А) и более низкой эффективности	Слабая

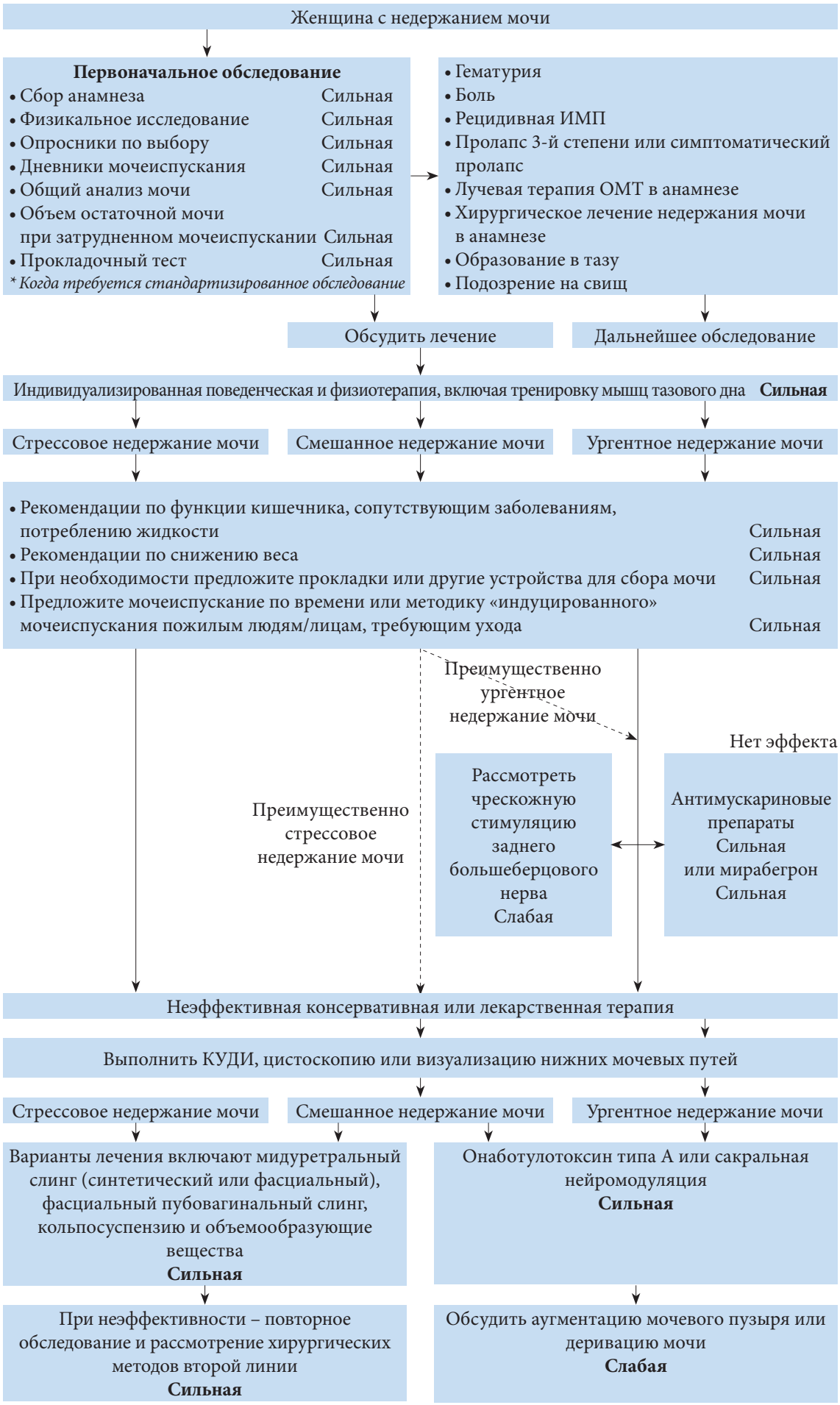
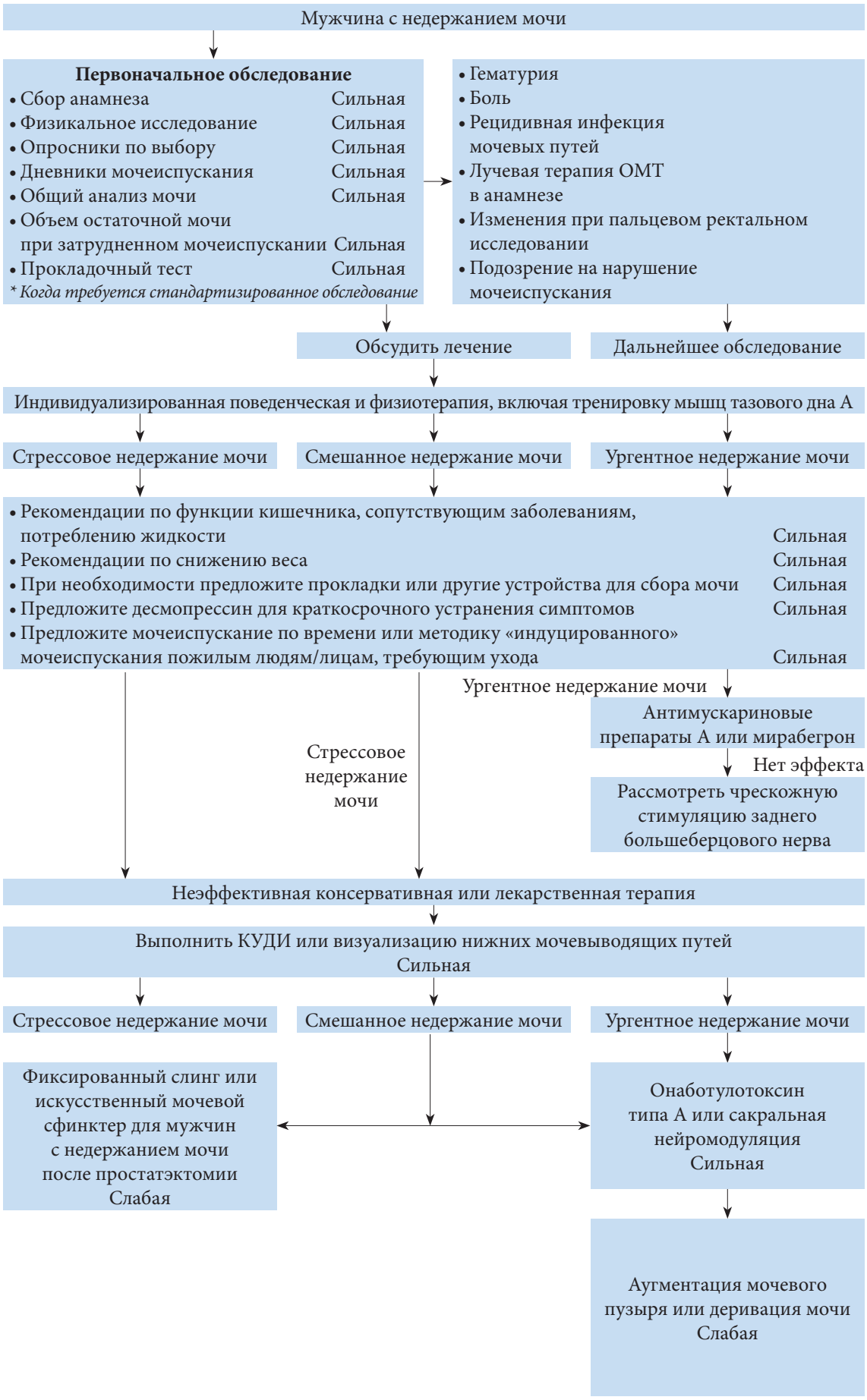


Рис. 1. Диагностика и лечение недержания мочи у женщин



** В литературе опубликованы результаты исследований, в которые включали преимущественно женщин.*

Рис. 2. Диагностика и лечение недержания мочи у мужчин

Приложение А: мочеполовые свищи (неакушерская патология)

А.1. Введение

Данные по диагностике и лечению мочеполовых свищей обычно имеют низкое качество, и настоящий обзор основан преимущественно на многочисленных сериях случаев и других консенсусах. В частности, эпидемиология, этиология, диагностика, лечение и профилактика развития свищей неакушерской этиологии описаны в недавно опубликованном руководстве Международной консультативной группы по недержанию [485, 486]. Большинство таких свищей имеют ятрогенный характер, и причины включают операции на ОМТ (особенно гистерэктомия по поводу доброкачественных или злокачественных опухолей, кесарево сечение и акушерские травмы). Риски во время операций на ОМТ повышаются пропорционально сложности операции, тяжести основного заболевания и при проведении в анамнезе лучевой терапии (особенно при рецидиве). Развитие свища после облучения первичной опухоли может указывать на ее рецидив.

А.2. Диагностика свищей

Клиническая диагностика

Основной признак свища – это подтекание мочи. Оно обычно не сопровождается болью, может быть периодическим, если зависит от положения тела, или постоянным. К сожалению, повреждения органов мочеполовой системы или желудочно-кишечного тракта диагностируются интраоперационно только в половине случаев, что приводит к образованию свища [487].

При диагностике пузырно-влагалищных свищей обычно проводится физикальное исследование, часто в сочетании с методами визуализации или лабораторными исследованиями. Прямой визуальный осмотр, цистоскопия и ретроградное наполнение мочевого пузыря краской с установкой тампона во влагалище для подтверждения окрашивания позволяют диагностировать пузырно-влагалищный свищ. В некоторых случаях проводится тест с двойным окрашиванием, который дает возможность дифференцировать мочеточниково-влагалищный и пузырно-влагалищный свищ [488]. Анализ уровня креатинина в выделяемой жидкости или скоплении асцитической жидкости и сравнение его с уровнем креатинина в крови подтверждает подтекание мочи.

КТ с контрастным усилением с поздней экскреторной фазой представляет собой достоверный метод диагностики свища и дает информацию о целостности мочеточников и наличии уриномы. МРТ, в особенности режим Т2-усиления, также позволяет получить диагностическую информацию по свищу, и этот метод считается предпочтительным при уретро-кишечных свищах [489].

А.3. Лечение пузырно-влагалищных свищей

А.3.1. Консервативное лечение

Патологическое сообщение между внутренними органами имеет тенденцию к самостоятельному закрытию до завершения эпителизации при условии нормального оттока или отведения мочи. По обобщенным данным, частота самостоятельного закрытия составляет 13 ± 23% [490], хотя это относится преимущественно к небольшим свищам [486]. По этой причине первым методом лечения должна быть катетеризация мочевого пузыря или деривация мочи.

А.3.2. Хирургическое лечение

Время операции

Результаты неконтролируемых серий свидетельствуют об отсутствии различий в эффективности раннего и отсроченного лечения пузырно-влагалищных свищей.

А.3.2.1. Хирургические доступы

Влагалищный доступ

Существует два основных типа операций по пластике мочеполовых свищей: классический частичный колькоклейзис [491] и более часто проводимая диссекция тканей с послойной пластикой, или техника «разделения лоскутов» [492]. К настоящему времени отсутствуют сравнительные данные по их результатам.

Абдоминальный доступ

Пластика абдоминальным доступом показана при высоком расположении свища в своде и его недоступности через влагалище. Чреспузырная техника дает преимущество во внебрюшинном доступе.

Простую чрезбрюшинную пластику используют реже, хотя ряд авторов рекомендуют ее выполнять лапароскопически. Многие урологи описывают преимущество комбинированной чрезбрюшинной и чреспузырной пластики, которая особенно эффективна для лечения свищей после кесарева сечения. К настоящему времени не проводилось рандомизированных исследований, в которых бы сравнивали абдоминальный и влагалищный доступ. Вторая или последующие операции уступают по эффективности первичной пластике [493].

В рандомизированном исследовании сравнивали освежение краев свища с контрольной группой [494]. Хотя результаты показали отсутствие различий, но при рецидиве свища в группе освежения краев он имел более крупный размер, чем в группе без освежения краев.

Лапароскопические и робот-ассистированные операции

В литературе опубликованы очень небольшие серии (по несколько пациентов) по этим доступам, и хотя лапароскопическая пластика эффективна как с робот-ассистенцией, так и без нее, в настоящее время невозможно сравнить ее результаты с другими методами.

Интерпозиция тканей

Во время пластики пузырно-влагалищных свищей обычно используют лоскуты ткани в качестве дополнительного слоя. Чаще всего такие лоскуты применяют в рецидивных случаях после неудачной пластики, при свищах, связанных с лучевой терапией (описаны ниже), ишемических или акушерских свищах, крупных свищах и, наконец, при сложном ушивании и натяжении тканей вследствие их плохого качества. К настоящему времени в литературе отсутствуют данные высокого уровня, которые бы свидетельствовали об улучшении результатов лечения осложненных или неосложненных пузырно-влагалищных свищей при использовании таких лоскутов.

Послеоперационное ведение

В литературе отсутствуют данные высокого качества по специфическому режиму послеоперационного ведения, но в большинстве опубликованных исследований уретральный катетер устанавливали не менее чем на 10 дней и на более длительное время при постлучевых свищах (до трех недель).

A.4. Лечение постлучевых свищей

Для пластики часто приходится применять модифицированную хирургическую технику, поскольку при использовании аналогичной техники результаты лечения постлучевых свищей значительно уступают результатам при ятрогенных свищах [495]. Учитывая обширные изменения вокруг постлучевых свищей, лечение включает длительное отведение мочи и/или кала [496, 497] или в качестве альтернативы предварительную деривацию с последующим восстановлением проходимости после пластики у отдельных пациентов. В некоторых случаях необходимое время для лечения превышает ожидаемую продолжительность жизни, и, если она очень короткая, более обоснованным методом представляется окклюзия мочеточников.

A.5. Лечение мочеточниковых свищей

Общие принципы

Пациентам с высоким риском повреждения мочеточника операцию должен проводить опытный хирург, который может определить локализацию и сохранить мочеточник и его кровоснабжение для профилактики травмы, а также способен в случае повреждения своевременно его распознать. При интраоперационном выявлении травмы необходимо выполнить первичную пластику, соблюдая принципы иссечения поврежденных тканей, адекватного кровоснабжения и ненатяжного анастомоза с внутренним дренированием с помощью мочеточниковых стентов [490]. Отсроченная диагностика повреждений верхних мочевыводящих путей проводится при более медленном, чем обычно, восстановлении после операции на органах брюшной полости или малого таза, при большом количестве отделяемого или необъяснимом расширении чашечно-лоханочной системы. Хотя в литературе отсутствуют данные по превосходству одного подхода над другим, достигнут консенсус о том, что при пластике необходимо следовать стандартным принципам восстановления тканей и безопасного выполнения анастомозов и ее должна проводить опытная бригада. Консервативное лечение включает внутреннее или наружное дренирование с использованием нефростомы и стентирования, если возможно, и ранней (< 2 недель) или, при необходимости, отсроченной (> 3 месяцев) пластикой свища [498]. Для наблюдения пациентов после пластики необходимо использовать функциональные и анатомические методы визуализации, чтобы исключить развитие стриктуры мочеточника или нарушение функции почек.

Мочеточниково-влагалищные свищи

Мочеточниково-влагалищные свищи, которые развиваются в раннем послеоперационном периоде после гистерэктомии, представляют собой самый частый вид свищей верхних мочевыводящих путей в урологической практике. В рандомизированном исследовании, включавшем 3141 женщину, которым проводились открытые и лапароскопические гинекологические операции, показано, что профилактическая установка мочеточниковых стентов не влияла на низкий риск повреждения мочеточника (1%) [499].

В некоторых случаях удается провести эндоскопическое лечение [500] с ретроградным стентированием или чрескожной нефростомией и антеградным стентированием при наличии расширения чашечно-лоханочной системы или сопоставлением краев мочеточника во время уретероскопии [501].

При неэффективности внутрипросветных техник или развитии вторичных стриктур стандартом лечения считается абдоминальный доступ, при котором возможно создание концевого анастомоза, реимплантация мочеточников в мочевой пузырь с подшиванием к поясничной мышце или лоскутом Боари или использование сегмента кишечника с или без реконфигурации.

А.6. Лечение уретровлагалищных свищей

Этиология

Хотя уретровлагалищные свищи встречаются редко, в большинстве случаев у взрослых они имеют ятрогенную природу. Причины могут включать хирургическое лечение стрессового недержания мочи с введением объемообразующих веществ или установкой синтетических слингов, операции при дивертикулах уретры и реконструкцию половых органов у взрослых. К образованию свища может приводить лучевая терапия и даже консервативное лечение пролапса ОМТ пессариями.

А.6.1. Диагностика

Клинического исследования влагалища, включая тройной тест с марлей, часто бывает достаточно для диагностики уретровлагалищного свища. Для оценки доступности и локализации свища можно выполнить уретроскопию и цистоскопию. В случае трудностей в диагностике проводят микционную цистоуретрографию или ультразвуковое исследование. В настоящее время расширяется применение трехмерной МРТ или КТ для точной оценки анатомии [502, 503].

А.6.2. Хирургическое лечение

Выбор метода хирургического лечения зависит от размера, локализации и этиологии свища и количества потерянной ткани. Принципы реконструкции включают осуществление доступа к свищу, создание слоя между стенкой влагалища и уретрой, герметичное ушивание стенки уретры, интерпозицию тканей и ушивание стенки влагалища.

А.6.2.1. Влагалищный доступ

Goodwin в своем исследовании показал, что эффективность влагалищного доступа при первой операции составляет 70%, при повторной – 92%, а абдоминальный доступ позволяет ушить свищ только в 58% случаев. Влагалищный доступ занимает меньше времени, связан с более низкой кровопотерей и короткой длительностью госпитализации.

Большинство авторов описывают хирургические принципы, которые аналогичны таковым при пластике пузырно-влагалищных свищей: эффективность первичной операции, по данным литературы, составляет 52–95,4%. Пушкарь и соавт. опубликовали серию, включающую 71 женщину, которым проводилось лечение уретровлагалищных свищей. Первая операция влагалищным доступом была эффективной в 90,1% случаев. Кроме того, еще 7,4% свищей были закрыты при второй операции. Несмотря на ушивание свища, у 52% женщин развилось стрессовое недержание мочи. Этим пациенткам проводилась установка синтетического или аутологичного слинга, и примерно 60% из них удерживали мочу, а еще у 32% уменьшилась выраженность недержания мочи. В 5,6% случаев развилась обструкция уретры, по поводу которой выполнялось бужирование уретры или уретротомия [504].

Лоскуты и неоуретра

Самый простой лоскут представляет собой использование сохраненного лоскута влагалища для закрытия шовной линии уретры. Ткань половых губ можно использовать в виде лоскута на ножке. Кожу половых губ применяют для закрытия дефекта уретры, но с ее помощью также можно создать тубуляризированную неоуретру [505, 506]. Формирование неоуретры описано преимущественно

при травматической этиологии свища. В некоторых случаях операцию проводят чрезлобковым доступом [507]. Опубликованные исследования включали небольшое количество пациентов, и в них не указаны отдаленные результаты закрытия свищей и показатели удержания мочи. Подлежащую бульбокавернозную ткань можно использовать в виде лоскута на ножке с целью улучшения кровоснабжения и увеличения объема ткани для пластики. Это позволяет снизить риск осложнений при установке слинга в тех случаях, когда после пластики развивается проблемное стрессовое недержание мочи [508, 509].

Лоскут Мартиуса

Хотя в крупном ретроспективном исследовании, включавшем 440 женщин, не выявлено преимущества пластики акушерских свищей с использованием бульбокавернозной мышцы больших половых губ/жирового лоскута Мартиуса, ряд авторов по-прежнему считают его важным дополнением к лечению мочеполовых свищей в случае необходимости дополнительного слоя хорошо кровоснабжаемой ткани [510]. Серии по свищам неакушерской этиологии включали небольшое количество пациентов и имели ретроспективный характер. К настоящему времени не опубликовано проспективных данных или результатов рандомизированных исследований [511]. Показания для использования лоскута Мартиуса при пластике всех типов свищей точно не установлены.

Лоскут прямой мышцы живота

Ряд авторов предлагают использовать лоскут прямой мышцы живота [512, 513].

А.6.2.2. Абдоминальный доступ

Koriatim описал позадилонную ретроуретральную технику [514]. Этот доступ позволяет создать тубуляризированный пузырно-уретральный лоскут с формированием неоуретры и механизма удержания мочи.

А.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению уретровлагалищных свищей

Резюме по данным литературы	**УД**
Хирургические свищи могут самостоятельно закрываться, хотя нельзя установить точные показатели	3
Отсутствуют данные о том, что время пластики свища влияет на ее эффективность	3
Отсутствуют данные высокого качества о различиях в эффективности пластики пузырно-влагалищных свищей влагалищным, чреспузырным и промежностным доступом	3
Длительность непрерывного дренирования мочевого пузыря имеет важнейшее значение для успешной пластики свища, хотя в литературе отсутствуют данные высокого качества по превосходству одного режима над другим	3
При абдоминальных или влагалищных операциях можно использовать различные лоскуты для интерпозиции тканей, хотя опубликованы ограниченные данные в поддержку их применения в конкретных ситуациях	3
Постлучевые свищи	
Для успешной пластики постлучевого свища необходима деривация мочи и использование тканей, не подвергавшихся облучению	3
Мочеточниковые свищи	
Профилактическая установка стентов не снижает риск повреждения мочеточников во время гинекологических операций	2
Антеградная внутрипросветная дистальная окклюзия мочеточника в сочетании с установкой нефростомы позволяет уменьшить подтекание мочи при злокачественных свищах в терминальной стадии	4
Уретровлагалищный свищ	
Пластика уретровлагалищного свища может осложняться развитием стрессового недержания мочи, стриктуры уретры и укорочения уретры, вследствие чего необходимо проводить длительное наблюдение	3

Рекомендации	СР
Общие	
Хирурги, выполняющие сложные операции на ОМТ, должны иметь опыт определения локализации, сохранения и восстановления мочеточника	Слабая
Не устанавливайте мочеточниковые стенты на рутинной основе для профилактики повреждения мочеточников во время гинекологических операций	Слабая
Следует исключать повреждение мочеточника или свищ у пациентов, которым проводилась операция на ОМТ, при большом количестве отделяемого или расширении чашечно-лоханочной системы в послеоперационном периоде, если в отделяемом определяется высокий уровень креатинина	Слабая
Необходимо исключать мочеточниково-артериальный свищ у пациентов с гематурией и специфическими операциями в анамнезе	Слабая
Для диагностики и определения локализации свищей используйте трехмерные методы визуализации	Слабая
При наличии опыта и возможностей проводите лечение свищей верхних мочевыводящих путей консервативными методами или внутрипросветной техникой	Слабая
Принципы хирургического лечения	Слабая
Хирурги, участвующие в пластике свищей, должны иметь соответствующую подготовку, навыки и опыт для выбора подходящей операции каждому пациенту	Слабая
Необходимо уделять внимание правильному уходу за кожей, питанию, реабилитации, консультированию и поддержке пациентов до и после пластики свищей	Слабая
При выявлении пузырно-влагалищного свища в течение 6 недель после операции рекомендуйте длительную установку уретрального катетера, на период до 12 недель после повреждения	Слабая
Проводите пластику свища в соответствии с потребностями пациента и хирурга, как только разрешится отек, воспаление, некроз тканей или инфекция	Слабая
При необходимости одновременного выполнения реимплантации мочеточника или аугментационной цистопластики следует использовать абдоминальный доступ	Слабая
Убедитесь в непрерывном дренировании мочевого пузыря после пластики свища до тех пор, пока не подтвердится его заживление (по мнению экспертов, для простых свищей и/или ятрогенных свищей достаточно 10–14 дней; для сложных и/или постлучевых свищей – 14–21 день)	Слабая
При необходимости деривации мочи и/или кала избегайте использования для пластики тканей, подвергшихся облучению	Слабая
При пластике постлучевых свищей используйте интерпозицию лоскута	Слабая
Предлагайте выполнить окклюзию мочеточников пациентам с нестерпимым недержанием мочи вследствие постлучевых свищей при низкой ожидаемой продолжительности жизни	Слабая
Проводите абдоминальную пластику персистирующих мочеточниково-влагалищных свищей, используя открытый, лапароскопический и робот-ассистированный доступ в зависимости от возможностей и опыта	Слабая
Предлагайте паллиативную установку нефростомы и внутрипросветную окклюзию дистального отдела мочеточника пациентам с мочеточниковыми свищами, связанными с злокачественными опухолями ОМТ, или при плохом общем состоянии	Слабая
Для пластики уретровагинальных свищей необходимо использовать влагалищный доступ	Слабая

5. Литература (представлена в конце издания)

6. Конфликт интересов

Все члены рабочей группы ЕАУ по недержанию мочи предоставили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация доступна на сайте Европейской ассоциации урологов: http://www.uroweb.org/guidelines/urinary-incontinence/.

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

7. Информация по цитированию

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

Ссылка на полную версию рекомендаций оформляется следующим образом:
EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona 2019. ISBN 978-94-92671-04-2.

Если требуется издатель и/или местоположение:
EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/

Ссылки на отдельные рекомендации оформляются следующим образом:
Имена авторов. Название источника. Тип публикации. ISBN. Издатель и его местоположение, год.

Клинические рекомендации по нейроурологии

B. Blok (председатель), D. Castro-Diaz, G. del Popolo, J. Groen, R. Hamid, G. Karsenty, T.M. Kessler, J. Pannek (вице-председатель)

Помощники в написании рекомендаций: H. Ecclestone, S. Musco, B. Padilla-Fernández, V. Phé, A. Sartori, L. 't Hoen

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: Г.Г. Кривобородов, В.В. Ромих, И.В. Кузьмин, З.К. Гаджиева, Г.Р. Касян

© Европейская ассоциация урологов, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ 4
   - 1.1. Цели и задачи 4
   - 1.2. Состав рабочей группы 4
   - 1.3. Доступные публикации 4
   - 1.4. История публикаций 4
   - 1.5. Введение 4
2. МЕТОДЫ 5
   - 2.1. Введение 5
   - 2.2. Рецензирование 5
3. РЕКОМЕНДАЦИИ 5
   - 3.1. Эпидемиология, этиология и патогенез 5
     - 3.1.1. Введение 5
   - 3.2. Системы классификации 7
     - 3.2.1. Определения терминов 7
   - 3.3. Диагностика 8
     - 3.3.1. Введение 8
     - 3.3.2. Система классификации 8
     - 3.3.3. Сроки постановки диагноза и начала лечения 8
     - 3.3.4. Анамнез 9
       - 3.3.4.1. Дневники мочеиспускания 10
     - 3.3.5. Опросники качества жизни 10
       - 3.3.5.1. Доступные опросники 10
     - 3.3.6. Физикальное обследование 11
       - 3.3.6.1. Автономная дизрефлексия 11
     - 3.3.7. Уродинамическое исследование 13
       - 3.3.7.1. Введение 13
       - 3.3.6.2. Резюме по данным литературы и рекомендации по сбору анамнеза и физикальному исследованию 13
       - 3.3.7.2. Уродинамические исследования 14
       - 3.3.7.3. Специфические уронейрофизиологические исследования 15
       - 3.3.7.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по исследованию уродинамики и уронейрофизиологии 15
     - 3.3.8. Функция почек 16
   - 3.4. Лечение 16
     - 3.4.1. Введение 16
     - 3.4.2. Неинвазивное консервативное лечение 16
       - 3.4.2.1. Ассистируемое опорожнение мочевого пузыря – прием Креде, Вальсальвы, мочеиспускание за счет триггерного рефлекса 16
       - 3.4.2.2. Реабилитация пациентов с нарушением функции нижних мочевыводящих путей 17
       - 3.4.2.3. Лекарственная терапия 17
       - 3.4.2.5. Минимально инвазивная терапия 19
       - 3.4.2.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лекарственной терапии 19
     - 3.4.3. Оперативное лечение 21
       - 3.4.3.1. Вмешательства на шейке мочевого пузыря и уретре 21
       - 3.4.3.2. Денервация, деафферентация, сакральная нейромодуляция 23
       - 3.4.3.3. Укрепление мочевого пузыря поперечнополосатыми мышцами 23
       - 3.4.3.4. Аугментация мочевого пузыря 23
       - 3.4.3.5. Деривация мочи 23

3.5. Инфекция мочевыводящих путей при нейрогенной дисфункции нижних мочевыводящих путей 24
3.5.1. Эпидемиология, этиология и патогенез 24
3.4.3.6. Резюме по данным литературы и рекомендации по хирургическому лечению 24
3.5.2. Диагностика 25
3.5.3. Лечение 25
3.5.3.1. Рецидивные инфекции мочевыводящих путей 25
3.5.3.2. Профилактика 25
3.6. Сексуальная (дис)функция и фертильность 26
3.5.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению инфекций мочевыводящих путей 26
3.6.1. Эректильная дисфункция 27
3.6.1.1. Ингибиторы 5-фосфодиэстеразы 27
3.6.1.2. Другая лекарственная терапия, кроме ингибиторов ФДЭ-5 27
3.6.1.3. Механические устройства 27
3.6.1.4. Интракавернозные инъекции и интрауретральное введение препаратов 27
3.6.1.5. Сакральная нейромодуляция 27
3.6.1.6. Пенильные протезы 27
3.6.2. Мужская фертильность 28
3.6.2.1. Качество эякулята и подвижность сперматозоидов 28
3.6.1.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению эректильной дисфункции 28
3.6.3. Женская сексуальность 29
3.6.2.2. Резюме по данным литературы и рекомендации по мужской фертильности 29
3.6.4. Женская фертильность 30
3.7. Наблюдение 30
3.7.1. Введение 30
3.6.4.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по женской сексуальности и фертильности 30
3.7.2. Резюме по данным литературы и рекомендации по наблюдению 31
3.8. Заключение 31
4. ЛИТЕРАТУРА (представлена в конце издания) 31
5. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ 31
6. ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ 32

1. Введение

1.1. Цели и задачи

Целью клинических рекомендаций Европейкой ассоциации урологов (ЕАУ) по нейроурологии было предоставить практикующим врачам информацию о частоте возникновения, подходах к определению, диагностике, лечению и динамическому наблюдению за больными с нейрогенной дисфункцией мочевыводящих путей (НДМП). В них также отражено мнение ведущих экспертов в данной области, и на момент публикации они включают самые последние литературные данные для всех врачей.

Использованные в клинических рекомендациях термины, а также рекомендуемые диагностические процедуры соответствуют стандартам Международного общества по удержанию мочи (ICS) [1–3]. Читателям рекомендуется обращаться к другим рекомендациям ЕАУ, в которых могут быть представлены различные аспекты проблем, обсуждаемых в данной публикации.

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

1.2. Состав рабочей группы

Рабочая группа ЕАУ по недержанию мочи состоит из международной многопрофильной команды экспертов по нейрогенной дисфункции мочевыводящих путей. Все эксперты, которые принимали участие в создании документа, направили заявление о возможном конфликте интересов, которое можно посмотреть на сайте ЕАУ: http://www.uroweb.org/guideline/neuro-urology/.

1.3. Доступные публикации

Кроме полнотекстовой версии доступны краткие рекомендации как в печатном виде, так и в различных версиях для мобильных устройств на базе iOS и Android, в которых представлены основные положения рекомендаций. Это сокращенные версии, которые требуют обращения к полному тексту рекомендаций. Обзорная рецензионная статья опубликована в журнале European Urology [4]. Все версии доступны на сайте ЕАУ: http://www.uroweb.org/guidelines/neuro-urology/.

1.4. История публикаций

Первые рекомендации Европейской ассоциации урологов по нейрогенным нарушениям были опубликованы в 2003 г. с обновлением в 2008, 2014 и 2017 гг. Настоящие рекомендации представляют собой ограниченное обновление публикации 2018 г. Во всех главах проверены литературные источники.

1.5. Введение

Основными функциями нижних мочевыводящих путей (НМП) являются накопление и выведение мочи. Эти функции регулируются нервной системой, которая координирует активность мочевого пузыря и внутреннего отверстия мочеиспускательного канала. За функцию НМП ответственна часть нервной системы от периферических нервных волокон в полости таза до высокоспециализированных зон коры головного мозга. В связи с этим любые повреждения нервных структур, контролирующих деятельность НМП, могут быть причиной нейрогенной дисфункции. Выраженность и локализация поражения определяют характер нарушения функции, которое может протекать как бессимптомно, так и с появлением симптомов. При нейрогенной дисфункции могут развиваться отдаленные осложнения, из которых наиболее опасным является нарушение функции почек. Поскольку выраженность симптомов не коррелирует с вероятностью развития отдаленных осложнений [5], необходимо выявлять пациентов с нейрогенной дисфункцией и определять группу риска (высокий/низкий) появления осложнений. Риск повреждения верхних мочевыводящих путей (ВМП) и почечной недостаточности намного ниже у пациентов с медленно прогрессирующей патологией нетравматической этиологии, чем у больных с травмой спинного мозга или spina bifida [6]. Тактика лечения и схема наблюдения зависят от типа нейрогенной дисфункции и основной причины.

2. Методы

2.1. Введение

В клинических рекомендациях 2019 г. по нейрогенной дисфункции посредством структурированного литературного поиска найдены, сопоставлены и оценены новые и клинически значимые данные. Рабочая группа провела обширный поиск литературы, охватывающий все аспекты рекомендаций. Поиск проводился в базе данных Medline, EMBASE и базе данных Кохрана с 1 июня 2017 г. по 31 мая 2018 г. Всего найдено и проанализировано 876 статей. Подробная поисковая стратегия опубликована по адресу: http://uroweb.org/guideline/neuro-urology/?type=appendices-publications.

Для каждой рекомендации в онлайн-режиме заполняется форма для определения силы, с учетом ряда основных элементов, на основании модифицированной методологии GRADE [7, 8]. Сила рекомендаций определяется с учетом следующих основных элементов:

1) общее качество данных в поддержку рекомендаций; ссылки, используемые в этом тексте, градируются по степени согласно системе, модифицированной из классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах [9];
2) выраженность эффекта (индивидуальный или комбинированный эффект);
3) убедительность результатов (точность, согласованность, неоднородность и другие статистические или связанные с исследованиями факторы);
4) баланс между желательными и нежелательными исходами;
5) влияние ценностей и предпочтений пациента на вмешательство;
6) точность этих ценностей и предпочтений пациента.

Эти основные элементы стали основой, которую рабочая группа использует для определения силы каждой рекомендации. Она в свою очередь описана терминами «сильная» или «слабая» [10]. Сила каждой рекомендации определяется балансом между желательными и нежелательными последствиями альтернативных стратегий, качеством данных (включая точность критериев) и природой и вариабельностью ценностей и предпочтений пациентов. С целью консультирования таблицы опубликованы онлайн.

Дополнительную информацию по методологии можно найти в общем разделе «Методология» настоящего печатного издания или в онлайн-версии на сайте ЕАУ: http://www.uroweb.org/guideline/. По указанному адресу также можно просмотреть список ассоциаций, которые оказали поддержку в составлении рекомендаций ЕАУ.

2.2. Рецензирование

Рабочая группа провела рецензирование разделов, измененных по результатам систематических обзоров. Весь документ прошел рецензирование перед публикацией в 2015 г.

3. Рекомендации

3.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

3.1.1. Введение

Нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей (НДНМП) может быть вызвана различными заболеваниями и патологическими состояниями, характеризующимися нарушениями нервной регуляции НМП. Характер нейрогенной дисфункции главным образом зависит от локализации и степени выраженности неврологических нарушений. На сегодняшний день отсутствуют точные данные о распространенности НДНМП в общей популяции, но есть данные о частоте встречаемости неврологических заболеваний и относительном риске развития на их фоне НДНМП. Важно понимать, что большинство приводимых показателей имеет широкий диапазон значений в связи с различиями в когорте (ранняя или поздняя стадия заболевания), небольшим числом пациентов и низким уровнем доказательности в большинстве опубликованных исследований (суммированы в табл. 1).

Таблица 1. Эпидемиология нейрогенной дисфункции мочеиспускания

Надмостовые и мостовые поражения и заболевания		
Заболевание	**Частота в общей популяции**	**Тип и частота нейрогенной дисфункции мочеиспускания**
Цереброваскулярные заболевания (инсульт)	450 случаев/100 000/год (Европа) [11] (10% случаев сердечно-сосудистой смертности)	Ноктурия – гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП) – ургентное недержание мочи (УНМ) – гиперактивность детрузора (другие виды нарушений встречаются реже) [12]. У 57–83% пациентов симптомы появляются в течение месяца после инсульта, у 71–80% наблюдается спонтанное восстановление через 6 месяцев [13]. Сохранение недержания мочи (НМ) коррелирует с неблагоприятным прогнозом [14]

Деменция: болезнь Альцгеймера (80%), сосудистая (10%), другой этиологии (10%)	6,4% взрослых старше 65 лет [16]	ГАМП – УНМ – гиперактивность детрузора 25% НМ при болезни Альцгеймера, > 25% при других типах деменции: деменция с тельцами Леви, нормотензивная гидроцефалия, болезнь Бинсвангера, Насу-Хакола и Пика [16]. У пожилых пациентов с деменцией НМ встречается в 3 раза чаще, чем у больных без нее [17]
Синдром Паркинсона Идиопатическая болезнь Паркинсона: 75–80% синдрома Паркинсона Паркинсонизм в сочетании (18%) с множественной системной атрофией, прогрессирующим супрануклеарным параличом, кортикобазальной дегенерацией Деменция с тельцами Леви. Вторичный паркинсонизм (2%)	Второе по распространенности нейродегенеративное заболевание после болезни Альцгеймера. С возрастом увеличивается распространенность идиопатической болезни Паркинсона [18]. Множественная системная атрофия является самой частой причиной синдрома Паркинсона	Симптомы нарушенного мочеиспускания при дебюте заболевания встречаются у 50% пациентов и связаны с неблагоприятным прогнозом. Наиболее частые симптомы включают ургентность и ноктурию [19]. Инфекция является одной из основных причин смертности при множественной системной атрофии [20]. Нарушение сократимости детрузора с объемом остаточной мочи > 150 мл является уродинамическим показателем, который, возможно, позволяет дифференцировать множественную системную атрофию от идиопатической болезни Паркинсона [21–23]
Опухоли головного мозга	26,8/100 000/год у взрослых (> 19 лет) (17,9 доброкачественные, 8,9 злокачественные) [24]	Недержание мочи развивается преимущественно при локализации в лобной доле (часть синдрома лобной доли или изолированного поражения лобной доли) [24]
Церебральный паралич	Церебральный паралич: 3,1–3,6/1000 у детей в возрасте 8 лет [26]	46% пациентов с церебральным параличом страдают от НМ, а у 85% выявляются уродинамические изменения (чаще всего, в 59% случаев, нейрогенная гиперактивность детрузора). Повреждение ВМП встречается редко (2,5%) [27]
Травма головного мозга	235/100 000/год [28]	Симптомы накопления – 44% Симптомы опорожнения – 38% Уродинамические нарушения – 60% [29]
Гидроцефалия нормального давления	0,5% в возрасте > 60 лет, до 2,9% в возрасте > 65 лет [30]	Классическая триада нарушений походки, когнитивных расстройств и недержания мочи. НМ встречается в 98–100% случаев [30]
Патология и заболевания от каудального отдела ствола мозга до крестцового отдела спинного мозга		
Повреждение спинного мозга (ПСМ)	Распространенность травмы спинного мозга в развитых странах варьирует от 280 до 906 на 1 млн [31]	Нейрогенная гиперактивность детрузора и ДСД (до 95%) и гипоактивность детрузора (до 83%) в зависимости от уровня поражения [32]
Spina bifida	Spina bifida 3–4/10 000 Чаще всего встречаются поясничная и пояснично-крестцовая формы (60%) [33]	Функция мочевого пузыря нарушена у 96% пациентов со spina bifida [34]. Более чем у 50% больных развивается НМ [35]. У пациентов с открытыми и закрытыми дефектами может развиваться тяжелая НДНМП [36]

Патология и заболевания периферической нервной системы		
Патология поясничного отдела позвоночника Дегенеративные заболевания Пролапс дисков Стеноз позвоночного канала в поясничном отделе	У мужчин (5%) и женщин (3%) старше 35 лет с болевым синдромом, связанным с пролапсом межпозвоночного диска. Встречаемость: около 5/100 000/год. Чаще у женщин в возрасте > 45 лет	У 26% затрудненное мочеиспускание и аконтрактильный детрузор [37] Гипоактивность детрузора – до 83% [32] Кисты Тарлова: раннее возникновение первого ощущения наполнения (70%), нейрогенная гиперактивность детрузора (33%), нестабильность уретры (33%) и стрессовое НМ (33%) [38]
Ятрогенные повреждения тазовых нервов	Рак прямой кишки. Рак шейки матки (мультимодальное лечение, лучевая терапия и хирургические вмешательства). Оперативное лечение эндометриоза	После брюшно-промежностной резекции: у 50% острая задержка мочи. После тотальной мезоректальной эксцизии: у 10–30% нарушения мочеиспускания [39]
Периферическая нейропатия Сахарный диабет Другие причины периферической нейропатии, которые приводят к урологическим симптомам: злоупотребление алкоголем, герпес крестцово-поясничной области и генитальный герпес, синдром Гийена – Барре, порфирия, саркоидоз	Распространенность сахарного диабета по всему миру, при котором проводится лечение, составляет 8,3% [37]	Ургентность/учащенное мочеиспускание ± недержание мочи [41]. На поздней стадии гипочувствительный и гипоактивный детрузор [41]
Диссеминированные заболевания центральной нервной системы		
Рассеянный склероз (РС)	Распространенность: 83/100 000 в Европе [39]	При дебюте РС у 10% пациентов отмечаются нарушения мочеиспускания, а у 75% больных они развиваются после 10 лет РС [43] Гиперактивность детрузора: 86% [43] ДСД: 35% [43] Гипоактивность детрузора: 25% [43]

3.2. Системы классификации

3.2.1. Определения терминов

В стандартизационном отчете ICS приведена терминология, используемая у пациентов с НДНМП [2, 3, 44].]. В дополнительных онлайн-таблицах S1 и S2 представлены термины из источников литературы (частично измененные), а также другие термины, полезные в клинической практике: https://uroweb.org/guideline/neuro-urology/?type=appendices-publications.

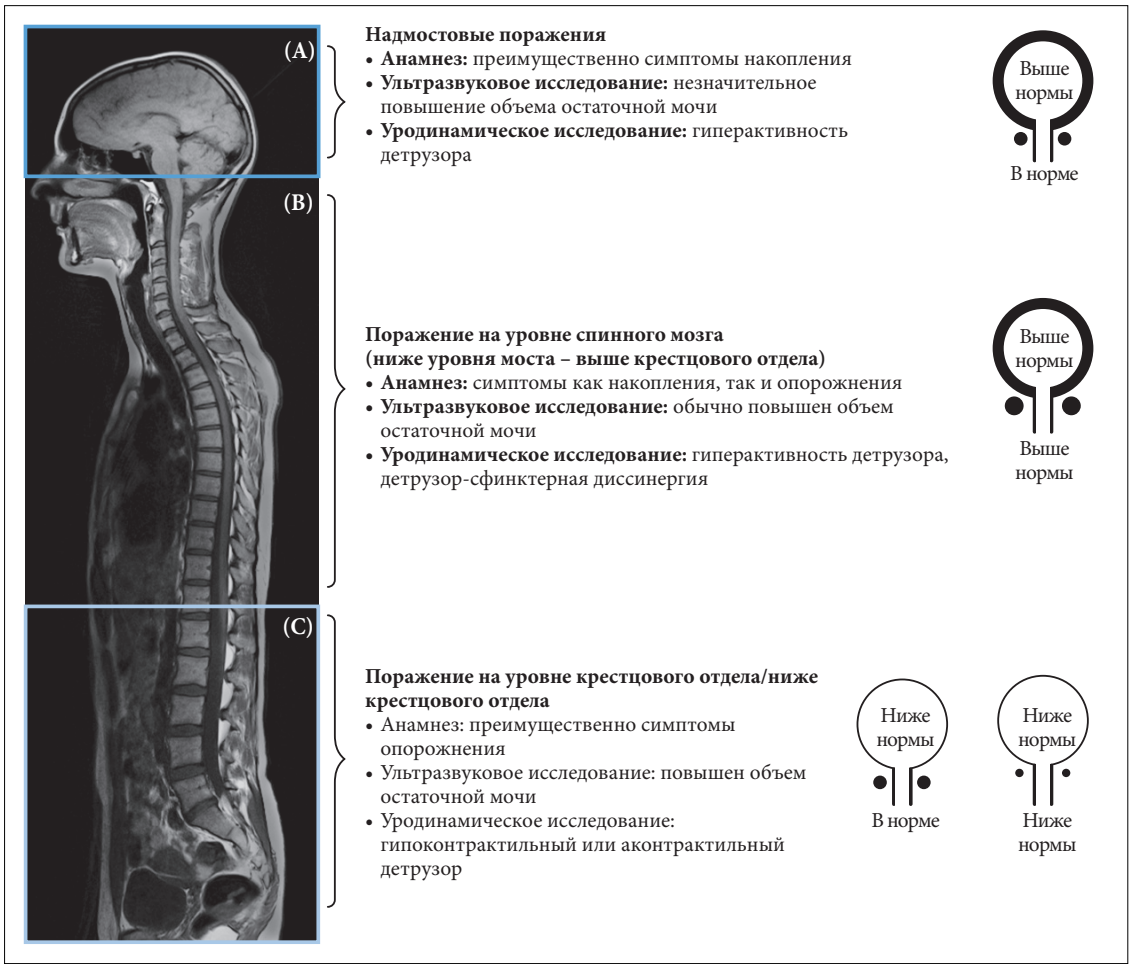
3.3. Диагностика

3.3.1. Введение

Нормальная физиологическая функция НМП зависит от тонкого взаимодействия между чувствительным и двигательным звеном нервной системы. При диагностике симптомов нейрогенной дисфункции целью является описание типа нарушений. Тщательный сбор анамнеза, физикальное исследование и дневники мочеиспускания являются обязательными этапами, проводимыми до планирования каких-либо дополнительных методов исследования больного. Результаты первичного обследования позволяют определить тактику лечения и наблюдение в отдаленной перспективе.

3.3.2. Система классификации

Характер дисфункции нижних мочевыводящих путей при неврологических заболеваниях определяется локализацией и характером патологии. На рис. 1 представлена очень простая система классификации для клинической практики, которая позволяет определить необходимую тактику лечения [6].



Характер дисфункции нижних мочевыводящих путей при неврологических заболеваниях определяется локализацией и характером патологии. Группа А включает область выше моста (А), группа В – область между мостом и спинным мозгом, а группа С – крестцовый отдел спинного мозга и подкрестцовую область. На рисунке справа представлены ожидаемые дисфункциональные состояния системы «детрузор – сфинктер». Рисунки адаптированы из Panicker и соавт. [6] с разрешения Elsevier.

Рис. 1. Характер дисфункции нижних мочевыводящих путей при неврологических заболеваниях

3.3.3. Сроки постановки диагноза и начала лечения

Максимально ранние диагностика и лечение целесообразны как при врожденной, так и при приобретенной НДНМП [45]. В некоторых случаях необратимые изменения НМП могут развиться даже при отсутствии патологических неврологических рефлексов [46, 47]. Кроме того, урологические симптомы может быть проявлением неврологического поражения [48, 49]. Своевременно начатое лечение может предотвратить развитие необратимых изменений НМП и ВМП [50]. Для оценки риска повреждения ВМП, почечной недостаточности и рака мочевого пузыря необходимо проводить длительное (пожизненное) наблюдение [51–53].

3.3.4. Анамнез

При сборе анамнеза необходимо учитывать ранее отмечавшиеся и существующие на данный момент симптомы и патологии (табл. 4). Анамнез является краеугольным камнем обследования, поскольку ответы на вопросы помогают в выборе методов диагностики и вариантов лечения.

Таблица 4. Сбор анамнеза при подозрении на НДНМП

Отдаленный анамнез
Детский возраст – подростковый возраст – зрелый возраст
Факторы риска наследственных или семейных заболеваний
У женщин: менархе (возраст); может свидетельствовать о наличии метаболического нарушения
Акушерский анамнез
Наличие сахарного диабета
Заболевания, например РС, болезнь Паркинсона, энцефалит, сифилис
Травмы и перенесенные операции, особенно с вовлечением спинного мозга и центральной нервной системы
Текущий анамнез
Применяемые лекарственные препараты
Образ жизни (курение, алкоголь или прием препаратов); может оказывать влияние на функцию мочеиспускания, кишечника и сексуальную функцию
Качество жизни
Специфический урологический анамнез
Начало урологического заболевания
Снижение выраженности симптомов после мочеиспускания; определение распространенности неврологического процесса при отсутствии обструктивной уропатии
Чувствительность мочевого пузыря
Начало мочеиспускания (нормальное, спровоцированное, рефлекторное, затрудненное, приемы Креде)
Прерывание мочеиспускание (нормальное, парадоксальное, пассивное)
Энурез
Характер и тип мочеиспускания (катетеризация)
Дневник мочеиспусканий: частота мочеиспусканий, объем мочеиспускания, недержание мочи и ургентные позывы
Сексуальный анамнез
Патология половых органов и симптомы нарушения сексуальной функции
Чувствительность половых органов
Специфический андрологический анамнез: эректильная функция, неполноценность или отсутствие оргазма, эякуляция
Специфический гинекологический анамнез: диспареуния, неполноценность или дефицит оргазма
Анамнез нарушений функции толстого кишечника
Частота дефекаций и недержание кала
Позывы к дефекации
Характеристики дефекации
Чувствительность прямой кишки
Начало дефекации (пальцевая стимуляция прямой кишки)
Неврологический анамнез
Врожденные или приобретенные неврологические заболевания
Психический статус и состояние сознания
Неврологические симптомы (соматические и сенсорные), с указанием дебюта заболевания, развития процесса и назначенного лечения
Спастичность или автономная дизрефлексия (особенно при повреждении выше уровня Th6)
Подвижность и функция кисти

- При нетравматическом характере нейрогенной дисфункции с постепенным началом в ряде случаев тщательный сбор анамнеза позволяет выявить, что изменения появились в детском или подростковом возрасте [54].
- Урологический анамнез включает симптомы, связанные с фазой накопления и опорожнения.
- Сбор анамнеза нарушений функций толстого кишечника имеет важное значение, поскольку пациенты с НДНМП могут иметь сопутствующие нейрогенные нарушения кишечника [55].
- При нейрогенной дисфункции мочеиспускания может нарушаться сексуальная функция [56].
- Особое внимание уделяется возможным угрожающим признакам и симптомам (боль, инфекция, гематурия и фебрильная температура), которые требуют дополнительного обследования.
- Пациентам с ПСМ обычно трудно точно описать симптомы [57, 58].
- Наличие симптомов нарушения функции мочевого пузыря, кишечника и сексуальной функции без неврологических симптомов может свидетельствовать о неврологическом заболевании или патологии.
- Нарушение двигательной активности после острого ПСМ не позволяет прогнозировать наличие или отсутствие неблагоприятных уродинамических показателей [59].

3.3.4.1. Дневники мочеиспускания

Дневники мочеиспусканий позволяют получить объективную информацию об их количестве, об объеме порций мочи, массе прокладок, наличии эпизодов НМ и ургентных позывов [3, 60]. Хотя ведение 24-часового дневника мочеиспусканий целесообразно при исследовании женщин с НМ [61, 62], исследований по дневникам мочеиспускания у неврологических пациентов не проводилось. Тем не менее дневники мочеиспускания считаются полезным методом диагностики.

3.3.5. Опросники качества жизни

Оценка качества жизни на момент диагностики и ожидаемых в последующем изменений имеет важное значение для определения эффективности лечения. Качество жизни является необходимым аспектом в лечении пациентов с НДНМП, например при оценке изменений, связанных с терапией [63]. Тип лечения оказывает влияние на качество жизни, связанное со здоровьем, у пациентов с ПСМ [64, 65] и РС [66], так же как и наличие или отсутствие недержания мочи и кала [67]. Кроме того, в других исследованиях показана важность урологического лечения и его влияние на уродинамические показатели у пациентов с НДНМП при определении качества жизни [68].

В последние годы наблюдается увеличение числа опросников для оценки симптомов и качества жизни. Для определения тяжести симптомов и их влияния на качество жизни можно использовать специфические для заболевания опросники. Общее качество жизни пациентов можно оценить с помощью общих опросников. При этом важно, чтобы опросники были валидированы у пациентов с НДНМП, включая язык, на котором они применяются.

3.3.5.1. Доступные опросники

Специально для взрослых пациентов с НДНМП разработано три опросника для оценки нарушений функции мочеиспускания или кишечника [69]. Опросник Qualiveen валидирован для оценки симптомов мочеиспускания у больных с РС и ПСМ [70, 71]. Кроме того, доступна его сокращенная версия [70, 71], которая переведена на многие языки [72–77]. Хотя для оценки влияния нейрогенного мочевого пузыря на качество жизни пациентов с РС используют ряд объективных и субъективных инструментов, единственными валидированными болезнь-специфическими опросниками, которые обладают стабильной чувствительностью к нейрогенному мочевому пузырю, являются Quality Life Index-SCI и Qualiveen [78]. Шкала симптомов нейрогенного мочевого пузыря (NBSS) валидирована при НДНМП для определения нарушений мочеиспускания и их последствий [79, 80]. Для оценки нарушений функции кишечника у пациентов с РС и ПСМ можно использовать опросник качества жизни при заболеваниях кишечника (Quality of Life scoring tool related to Bowel Management (QoL-BM)) [81].

Кроме того, в литературе описано 16 валидированных опросников, которые позволяют оценить качество жизни и симптомы нарушения мочеиспускания у пациентов с НДНМП, в виде отдельных доменов или вопросов [82, 83] (табл. 5). Шкала влияния НМ на качество жизни (I-QoL) была изначально разработана для общей популяции, но к настоящему времени она прошла валидацию у больных с НДНМП [84].

Общее качество жизни можно оценивать с помощью стандартных опросников, из которых чаще всего используется шкала влияния НМ на качество жизни (I-QOL), анкета Кинга (King's Health Questionnaire (KHQ)), краткий опросник оценки общего состояния здоровья – форма 36 и форма 12 (Short Form 36 and Short Form 12 Health Survey Questionnaire (SF-36, SF-12)) [69]. Кроме того, для количественной оценки результатов лечения используется такой показатель, как год жизни с поправкой на проведенное время со специфическим заболеванием (QALY), с коррекцией на фактор, представляющий собой ценность, установленную обществом или пациентом для специфического состояния здоровья [85].

В литературе нет данных о более высокой информативности какого-либо опросника, поскольку не оценивались критерии качества валидированных опросников [69].

Таблица 5. Опросники пациентов

Опросник	**Основное неврологическое заболевание**	**Мочевой пузырь**	**Кишечник**	**Сексуальная функция**
FAMS [82]	РС	×		×
FILMS [84]	РС	×	×	
HAQUAMS [85]	РС	×	×	×
IQOL [81]	РС, ПСМ	×		×
MDS [86]	РС	×	×	
MSISQ-15/MSISQ-19 [87, 88]	РС	×	×	×
MSQLI [89]	РС	×	×	×
MSQoL-54 [90]	РС	×	×	×
MSWDQ [91]	РС	×	×	
NBSS [92]	РС, ПСМ, врожденный нейрогенный мочевой пузырь	×		
QoL-BM [78]	ПСМ		×	
Qualiveen/SF-Qualiveen [68, 93]	РС, ПСМ	×		×
RAYS [94]	РС	×		×
RHSCIR [95]	ПСМ	×	×	×
Fransceschini [94]	ПСМ	×	×	×

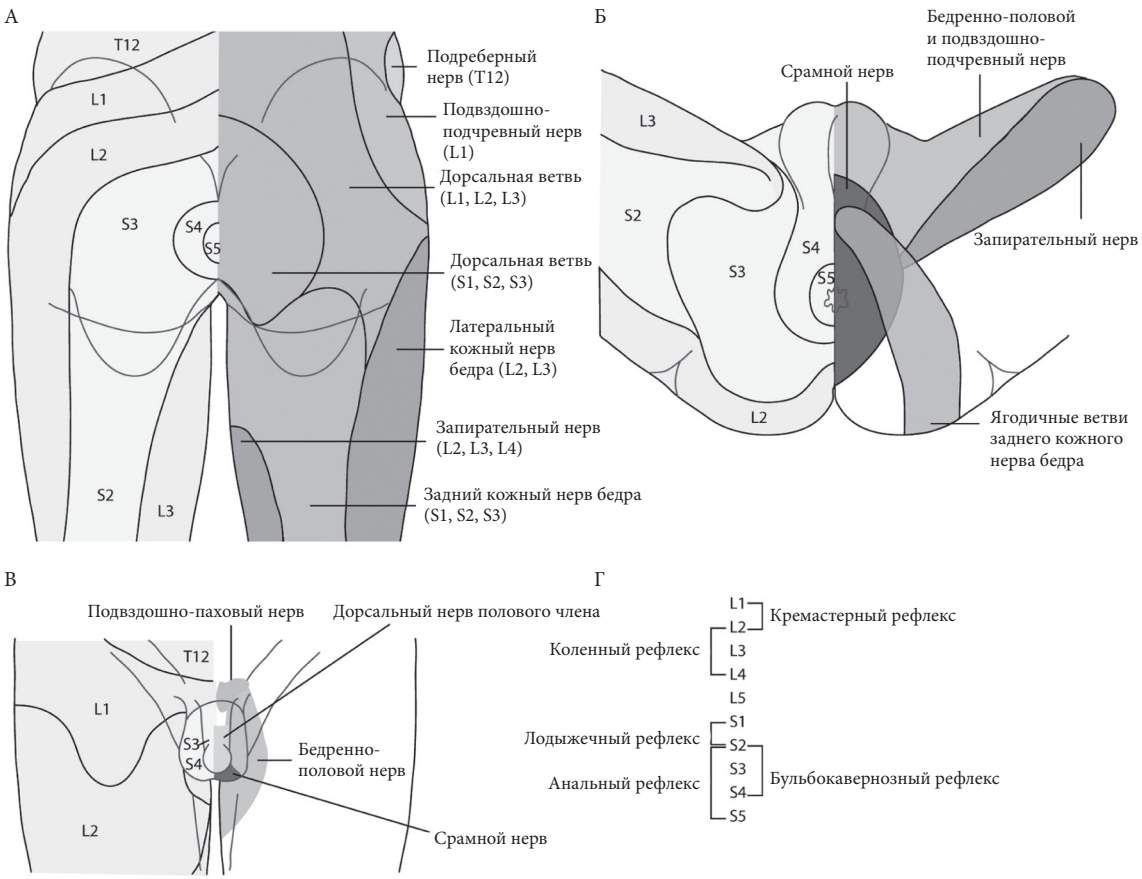
3.3.6. Физикальное обследование

Помимо тщательного сбора анамнеза заболевания рекомендуется уделить внимание физическому и в ряде случаев психологическому состоянию пациента, при этом следует учитывать запланированные исследования [99, 100]. Неврологический статус должен быть описан настолько полно, насколько это возможно (рис. 2) [6]. Больные с высоким уровнем ПСМ могут страдать от резкого снижения артериального давления при смене положения тела из положения лежа в положение сидя или стоя. В ходе обследования необходимо тщательно оценить чувствительность и рефлексы в мочеполовой области [6]. Кроме того, всегда следует проводить исследование функции анального сфинктера и мышц тазового дна (рис. 2) [6, 101]. Данная информация необходима для интерпретации дальнейших методов исследований.

Кроме того, в рутинное обследование неврологических пациентов должны входить общий анализ мочи, биохимический анализ крови, УЗИ, определение объема остаточной мочи, урофлоуметрия и опросники по НМ [6, 102].

3.3.6.1. Автономная дизрефлексия

Автономная дизрефлексия является внезапным и избыточным возбуждением вегетативной нервной системы, возникающим в ответ на стимуляцию, проводимую пациенту с ПСМ или функциональными нарушениями спинного мозга, локализующимися на уровне сегмента Th6 или выше него. Стимулом может быть расширение мочевого пузыря или кишечника. Например, ятрогенные стимулы во время цистоскопии или уродинамического исследования могут вызывать автономную дизрефлексию [1.3]. Она также может развиваться вторично к сексуальной стимуляции или болевым стимулам, например, при инфицированном ногтевом ложе или пролежнях. Автономная дизрефлексия определяется как повышение артериального давления > 20 мм рт. ст. от исходного уровня [1.4] с угрожающими жизни последствиями при отсутствии адекватного лечения.



Физикальное исследование включает определение чувствительности и рефлексов, опосредованных через нижние сегменты спинного мозга. Отклонения от нормы свидетельствуют о поражении на уровне крестцово-поясничных сегментов; топическая диагностика различных сенсорных нарушений позволяет определить локализацию патологического процесса. Распределение дерматомов (областей кожи, преимущественно иннервируемых одним спинальным нервом) и кожных нервов в перианальной области и задней поверхности верхней части бедра (A), области промежности [105] (B), наружных половых органов у мужчин [106] (C) и корешков, обеспечивающих рефлексы нижних отделов спинного мозга (D). Рисунок адаптирован из Panicker и соавт. [6], а части A–C модифицированы из Standring [107], с разрешения Elsevier.

Таблица 6. Нейроурологические аспекты, на которые следует обратить внимание

Чувствительность на уровне S2–S5 сегментов (с обеих сторон)
Наличие (повышенная/нормальная/сниженная/отсутствует)
Тип (восприятие острых/тупых предметов)
Пораженные дерматомы
Рефлексы (усилены/нормальные/ослабленные/отсутствуют)
Бульбокавернозный рефлекс
Перианальный/анальный рефлекс
Коленный и лодыжечный рефлексы
Подошвенные рефлексы (Бабинского)
Тонус анального сфинктера
Наличие (усиленный/нормальный/ослабленный/отсутствует)
Произвольное сокращение анального сфинктера и тазовых мышц (усиленное/нормальное/ослабленное/отсутствует)
Пальцевое исследование предстательной железы
Опущение (пролапс) органов малого таза

3.3.6.2. Резюме по данным литературы и рекомендации по сбору анамнеза и физикальному исследованию

Резюме по данным литературы	**СР**
Ранние диагностика и лечение имеют важное значение при врожденных и приобретенных неврологических заболеваниях для профилактики необратимых изменений в НМП	4
Сбор подробного анамнеза является основой диагностики, с акцентом на ранее имевшихся или сохраняющихся симптомах, включая функцию мочеиспускания, кишечника, сексуальную и неврологические функции	4
Оценка качества жизни на момент осмотра и ожидаемых изменений в будущем является важным аспектом оказания помощи пациентам с нейрогенной дисфункцией, и она необходима для определения эффективности любого лечения	2a
Оценка качества жизни проводится с помощью валидированных опросников для пациентов с нейрогенной дисфункцией	1a
Дневники мочевого пузыря включают данные по количеству и объему мочеиспусканий, весу прокладок и эпизодам ургентности	3

Сбор анамнеза	**СР**
Тщательный сбор общих анамнестических данных является обязательным, с акцентом на ранее имевшихся или сохраняющихся симптомах	Сильная
Рекомендуется собирать специфический анамнез, который позволит выявить нарушения функции каждой из четырех вышеупомянутых систем	Сильная
Особое внимание следует уделять выявлению возможных «сигнальных» симптомов, таких как боль, инфекция, гематурия, фебрильная температура и др., которые могут потребовать дальнейшей специфической диагностики	Сильная
При обследовании и лечении пациентов с нейрогенной дисфункцией следует оценить качество жизни	Сильная
Доступные валидированные опросники включают Qualiveen и I-QoL для симптомов мочеиспускания и QoL-BM для нарушения функции кишечника у пациентов с РС и ПСМ. Кроме того, можно использовать общие опросники (SF-36 или KHQ)	Сильная
Для оценки сексуальной функции у пациентов с РС необходимо использовать опросники MSISQ-15 и MSIAQ-19	Сильная
Физикальное исследование	Сильная
При планировании алгоритма диагностики следует учитывать индивидуальные особенности каждого клинического случая	Сильная
Необходимо максимально полно описывать неврологический статус. Следует оценить чувствительность и рефлексы в урогенитальной зоне	Сильная
Необходимо определять функцию анального сфинктера и мышц тазового дна	Сильная
Обследование должно включать общий анализ мочи, биохимический анализ крови, дневники мочеиспусканий, объем остаточной мочи и параметры урофлоуметрии, число эпизодов НМ и использовать методы визуализации органов мочевыводящих путей	Сильная

I-QoL – качество жизни при недержании мочи; MSISQ 15/19 – опросник Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire, версия из 15/19 вопросов

3.3.7. Уродинамическое исследование

3.3.7.1. Введение

Уродинамическое исследование является единственным методом, позволяющим объективно оценить функцию и дисфункцию НМП. У данной категории больных, в частности при возможном наличии гиперактивности детрузора, инвазивное уродинамическое исследование является даже более провокационным, чем у других категорий пациентов. Следует принимать во внимание любые технические ошибки, которые могут служить причиной неправильных результатов. Кроме того, необходимо следить за качеством уродинамической записи и ее интерпретацией [1]. Важнейшее значение для определения тактики лечения имеет повторная оценка уродинамических показателей в этот же сеанс, поскольку оно может дать совершенно другие результаты [108].

У пациентов с повышенным риском автономной дизрефлексии рекомендуется периодически измерять артериальное давление на протяжении уродинамического исследования [109, 110]. До начала исследования ампула прямой кишки должна быть свободной от кала. Результаты уродинамического исследования должны быть представлены в виде детализированного отчета в соответствии с техническими рекомендациями и стандартами ICS [1, 111].

3.3.7.2. Уродинамические исследования

Урофлоуметрия и определение объема остаточной мочи дают первое впечатление о функциональном состоянии мочеиспускания и являются обязательными перед планированием любых инвазивных исследований уродинамики у пациентов, которые способны осуществлять мочеиспускание. Для получения достоверных результатов следует повторить исследование по меньшей мере два-три раза [1]. К возможным отклонениям относятся: низкая скорость потока, снижение объема мочеиспускания, прерывание струи мочи, задержка начала мочеиспускания, а также наличие остаточной мочи. При интерпретации результатов исследования у пациентов, которые не могут осуществлять мочеиспускание в естественном (физиологическом) положении тела, следует учитывать, что положение тела может оказывать влияние как на характер мочеиспускания, так и на скорость потока мочи.

Цистометрия наполнения – единственный метод количественной оценки наполнения мочевого пузыря (проводится при очень медленной скорости наполнения, около 20 мл/мин). Функциональное состояние НМП необходимо описывать во время фазы наполнения. В настоящее время цистометрия как самостоятельный диагностический метод несколько утратила свою значимость. Ее информативность существенно возрастает при сочетании с измерением давления в мочевом пузыре во время мочеиспускания, а также в комбинации с видеоуродинамическим исследованием.

Перед исследованием рекомендуется полностью опорожнить мочевой пузырь. При его наполнении следует использовать физиологическую скорость введения жидкости с температурой, равной температуре тела. К возможным отклонениям относятся: гиперактивность детрузора, низкая податливость стенки, нарушение чувствительности мочевого пузыря, НМ, несостоятельность или расслабление уретры. По данным литературы, вместимость мочевого пузыря < 200 мл и давление детрузора > 75 см H_2O являются независимыми факторами риска повреждения ВМП у пациентов с ПСМ [51].

Детрузорное давление в точке утечки [112] не проводится с целью диагностики. Оно позволяет оценить ряд важных параметров [113–115], но его чувствительность слишком низкая, чтобы установить риск повреждения ВМП или мочевого пузыря [116, 117].

Исследование «давление/поток». В рамках исследования оценивается координация между детрузором и уретрой или мышцами тазового дна на протяжении фазы мочеиспускания. Информативность исследования возрастает при использовании его в сочетании с цистометрией наполнения и видеоуродинамическим исследованием. Метод позволяет документально описать функциональное состояние НМП в фазу опорожнения. К возможным отклонениям относятся гипоактивность детрузора, инфравезикальная обструкция, ДСД, высокое сопротивление уретры, наличие остаточной мочи.

Большинство типов обструкции при НДНМП обусловлены ДСД [118, 119], нерасслабляющейся уретрой или же нерасслабляющейся шейкой мочевого пузыря [120, 121]. Исследование «давление/поток» главным образом предназначено для оценки выраженности механической обструкции, вызванной механическими и анатомическими свойствами уретры, и имеет ограниченное значение у больных с НДНМП.

Электромиография (ЭМГ). Исследование показывает активность наружного сфинктера уретры, периуретральной поперечнополосатой мускулатуры, анального сфинктера или поперечнополосатых мышц тазового дна. В ряде случаев интерпретация результатов ЭМГ может быть сложна в связи с наличием артефактов, вызванных работой другого оборудования. При проведении уродинамического исследования ЭМГ информативна для оценки способности пациента контролировать сокращения мышц тазового дна. К возможным отклонениям относится неадекватный ответ на специфическую стимуляцию (наполнение мочевого пузыря, непроизвольные сокращения детрузора, начало мочеиспускания, кашель, проба Вальсальвы и т.д.), которые свидетельствуют о ДСД [122].

Определение давления в уретре. Информативность данного исследования у больных с НДНМП достаточно ограничена. На сегодняшний день не достигнуто консенсуса по показателям, свидетельствующим об отклонениях от нормы [123].

Видеоуродинамическое исследование. Комбинация цистометрии наполнения и исследования «давление/поток» в сочетании с визуализацией является золотым стандартом при изучении уродинамики у больных с НДНМП. К возможным отклонениям относятся нарушения, встречающиеся при цистометрии и исследовании «давление/поток», а также анатомические изменения НМП и рефлюкс в ВМП [124].

Амбулаторное уродинамическое исследование – функциональное исследование мочевыводящих путей, основанное главным образом на естественном наполнении мочевых путей в условиях нормальной активности пациента. Хотя данный метод следует использовать, если стандартные методики не воспроизводят симптомы пациента, его роль при НДНМП до сих пор не изучена [125, 126].

Провокационные маневры при исследовании уродинамики. Нарушение функции НМП во время уродинамики может быть вызвано кашлем, триггерным мочеиспусканием или сокращением анального сфинктера. Цистометрия с быстрым наполнением мочевого пузыря охлажденным физиологическим раствором (тест с «ледяной водой») позволяет дифференцировать повреждение верхнего и нижнего двигательных нейронов [127, 128]. У больных с повреждением верхних мотонейронов развивается сокращение детрузора при условии интактности самого детрузора, тогда как у больных с повреждением нижних мотонейронов оно не возникает. Данный метод не всегда позволяет провести дифференциальную диагностику у других категорий пациентов [129].

Ранее считалось, что положительные результаты теста с бетанехолом [130] (сокращение детрузора амплитудой > 25 см H2O) свидетельствуют о гиперчувствительности детрузора и мышечной целостности аконтрактильного детрузора, однако в клинической практике встречаются противоречивые результаты. Описаны вариации данного метода с использованием внутрипузырного введения бетанехола при помощи электрофореза [131], но в литературе не опубликовано данных по наблюдению. В настоящее время не рекомендуется использовать этот метод диагностики.

3.3.7.3. Специфические уронейрофизиологические исследования

При проведении неврологического обследования рекомендуется выполнение следующих тестов [132]:

- ЭМГ (в нейрофизиологическом режиме) мышц тазового дна, уретрального сфинктера и/или анального сфинктера;
- исследование проводящей способности срамного нерва;
- определение латентного периода бульбокавернозного и анального рефлекса;
- определение вызванных потенциалов с клитора или головки полового члена;
- исследование чувствительности мочевого пузыря и уретры.

В некоторых случаях в ходе диагностического поиска и уродинамического обследования возникает необходимость в использовании дополнительного исследования.

3.3.7.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по исследованию уродинамики и уронейрофизиологии

Резюме по данным литературы	**СР**
Уродинамическое исследование является единственным методом, который позволяет объективно оценить (дис)функцию НМП	2a
Видеоуродинамическое исследование представляет собой оптимальный метод обследования пациентов с нейрогенной дисфункцией	4
Специфические нейрофизиологические исследования не являются обязательными и проводятся только в специализированных центрах	4

Рекомендации	**СР**
Уродинамическое исследование позволяет определить и охарактеризовать функцию и дисфункцию нижних мочевыводящих путей, а важнейшее значение для определения тактики лечения имеет повторная оценка уродинамических показателей в этот же сеанс	Сильная
Неинвазивные исследования должны выполняться до инвазивных уродинамических обследований	Сильная
Для инвазивного уродинамического обследования у пациентов с НДНМП необходимо проводить видеоуродинамическое исследование. При недоступности данного метода необходимо проводить цистометрию наполнения с последующим исследованием «давление/поток»	Сильная
Следует использовать физиологическую скорость наполнения мочевого пузыря и физиологический раствор с температурой, равной температуре тела	Сильная

3.3.8. Функция почек

У многих пациентов с НДНМП имеется риск поражения ВМП, особенно при наличии высокого давления детрузора в фазу наполнения. Хотя эффективное лечение позволяет снизить этот риск, по-прежнему отмечаются высокие показатели нарушения функции почек [133, 134]. Риск развития почечной недостаточности значительно выше у больных с травмой спинного мозга или spina bifida, чем у пациентов с медленно прогрессирующими заболеваниями, включая РС и болезнь Паркинсона [135].

Врачи должны знать об основном заболевании и тщательно следить за появлением признаков и симптомов возможного нарушения функции почек. У пациентов с низкой мышечной массой оценка скорости клубочковой фильтрации по клиренсу цистатина С является более точным методом выявления хронической болезни почек, чем по клиренсу креатинина [136, 137]. В литературе не опубликовано данных высокого уровня по оптимальному сохранению функции ВМП [138].

3.4. Лечение

3.4.1. Введение

Приоритетными задачами при лечении пациентов с НДНМП являются [139, 140]:

1) защита ВМП;
2) лечение НМ;
3) восстановление функций НМП;
4) улучшение качества жизни больных.

Также следует уделить внимание таким вопросам, как уменьшение выраженности нетрудоспособности больных, экономическая целесообразность лечения, технические сложности и возможные осложнения [140].

Почечная недостаточность является основной причиной смертности больных, выживших после травматического ПСМ [141, 142]. Сохранение давления детрузора в пределах безопасных значений как в фазу наполнения, так и в фазу опорожнения мочевого пузыря позволяет значительно уменьшить смертность от урологических причин у данной категории пациентов [143–145], и это стало золотым правилом в лечении больных с НДНМП [139, 140].

У больных с высоким давлением детрузора в фазу наполнения (гиперактивность детрузора, сниженная податливость) приоритетной целью лечения является конверсия гиперактивного мочевого пузыря с высоким давлением в резервуар с низким давлением, даже несмотря на наличие остаточной мочи [139]. Снижение давления детрузора вносит вклад в сохранение механизма удержания мочи и, как следствие, в социальную реабилитацию пациента и качество жизни. Кроме того, это имеет важнейшее значение для профилактики инфекций мочевыводящих путей (ИМВП) [146, 147]. Тем не менее не всегда удается получить полное удержание мочи.

3.4.2. Неинвазивное консервативное лечение

3.4.2.1. Ассистируемое опорожнение мочевого пузыря – прием Креде, Вальсальвы, мочеиспускание за счет триггерного рефлекса

Неполное опорожнение мочевого пузыря является серьезным фактором риска для ИМП, повышенного внутрипузырного давления в фазу наполнения и НМ. В таких случаях рекомендуется использовать методы для улучшения процесса опорожнения мочевого пузыря.

Воздействие на мочевой пузырь. Нисходящие движения нижних отделов живота при сдавлении надлонной области (Креде) или напряжении мышц живота (Вальсальвы) приводит к повышению внутрипузырного давления и, как правило, вызывает рефлекторное сокращение сфинктера [148, 149]. Последний фактор приводит к увеличению инфравезикального сопротивления и неэффективному опорожнению. Высокое давление во время этих маневров опасно для ВМП [150, 151]. Их рекомендуется использовать только после того, как на уродинамическом исследовании будет показано, что внутрипузырное давление остается в безопасном диапазоне [140].

Оба метода ассистируемого опорожнения мочевого пузыря неизбежно приводят к отдаленным осложнениям [149]. Они могут спровоцировать дальнейшее нарушение изначально недостаточной функции мышц тазового дна, тем самым увеличивая выраженность стрессового НМ [151].

Мочеиспускание за счет триггерного рефлекса. Стимуляция крестцового или поясничного дерматома может рефлекторно вызывать сокращение детрузора у больных с НДНМП [151]. Это несет риск высокого давления при мочеиспускании, в связи с чем могут потребоваться методы уменьшения инфравезикального сопротивления [152]. Триггерный рефлекс может вызвать автономную дизрефлексию, особенно у пациентов с ПСМ на высоком уровне (сегмент Т6 и выше) [153]. Все методы ассистируемого опорожнения мочевого пузыря требуют низкого инфравезикального сопротивле-

ния, но даже при этом давление детрузора может оставаться высоким. По этой причине пациентам необходим правильный и строгий контроль уродинамики [151, 154, 155].

Примечание: в литературе, включая ряд цитируемых здесь источников, термин «рефлекторное мочеиспускание» иногда используется для описания всех трех методов, описанных в данном разделе.

Внешние устройства: «социальное» удержание мочи достигается путем сбора мочи во время эпизода недержания, например при использовании прокладок. Практичными методами у мужчин считаются кондомные катетеры и устройства для сбора мочи [140]. Пенильные зажимы абсолютно противопоказаны при гиперактивности детрузора или низкой податливости мочевого пузыря в связи с риском развития высокого внутрипузырного давления и пролежней/некроза в случае нарушения/отсутствия чувствительности.

3.4.2.2. Реабилитация пациентов с нарушением функции нижних мочевыводящих путей

3.4.2.2.1. Реабилитация мочевого пузыря при помощи электрической стимуляции

Термин «реабилитация мочевого пузыря» включает различные методы лечения, целью которых является восстановление функций мочевого пузыря у пациентов с НДНМП. Сильное сокращение сфинктера уретры и/или мышц тазового дна, а также дилатация анального отдела, стимуляция генитальной области и физическая активность рефлекторно ингибируют мочеиспускание [140, 156]. Первый механизм ингибируется за счет активации эфферентных нервных волокон, остальные реализуются вследствие активации афферентных нервных волокон [116]. Электрическая стимуляция афферентных волокон срамного нерва вызывает сильное подавление рефлекса мочеиспускания и сокращений детрузора [157]. Данный вид стимуляции может облегчить восстановление баланса между активирующей и ингибирующей импульсацией на спинальном или супраспинальном уровнях [140, 158]. Данные литературы по реабилитации мочевого пузыря с помощью электрической стимуляции у пациентов с НДНМП преимущественно получены из небольших несравнительных исследований с высоким риском неточностей..

Периферическая временная электростимуляция. Предварительные данные свидетельствуют о том, что стимуляция большеберцового нерва и чрескожная электрическая стимуляция эффективны и безопасны в лечении НДНМП, но для того, чтобы сделать выводы, необходимо получить более убедительные данные из хорошо спланированных рандомизированных исследований [154–156]. У пациентов после инсульта чрескожная электрическая стимуляция позволяет улучшить уродинамические показатели и качество жизни [157].

Сочетание периферической электрической стимуляции с тренировками мышц тазового дна и электромиографической биологической обратной связью. У больных РС комбинированная терапия позволяет добиться существенного снижения выраженности симптомов НДНМП [164, 165] и превосходит по эффективности электростимуляцию в режиме монотерапии [166, 167]. При этом дополнительная интравагинальная электростимуляция не повышает эффективности тренировок мышц тазового дна в уменьшении выраженности НМ у женщин с неполным ПСМ [168].

Внутрипузырная электростимуляция. При лечении пациентов с неполными ПСМ или миеломенингоцеле внутрипузырная электростимуляция способствует увеличению емкости и растяжимости мочевого пузыря, а также усиливает ощущение наполнения мочевого пузыря [169]. У пациентов с нейрогенной гипоактивностью детрузора внутрипузырная электростимуляция позволяет повысить качество мочеиспускания и снизить объем остаточной мочи [170, 171].

Повторная транскраниальная магнитная стимуляция. Хотя у пациентов с болезнью Паркинсона или РС отмечается снижение выраженности симптомов нарушения мочеиспускания, на сегодняшний день метод по-прежнему до конца не изучен [172, 173].

Резюме. К настоящему времени методы реабилитации функции мочевого пузыря преимущественно основаны на электрической или магнитной стимуляции. В литературе отсутствуют хорошо спланированные исследования.

3.4.2.3. Лекарственная терапия

На сегодняшний день единой оптимальной медикаментозной схемы лечения НДНМП не существует. Как правило, для профилактики повреждения ВМП и улучшения отдаленных результатов, особенно у пациентов с ПСМ на уровне выше крестцового отдела или РС, рекомендуется использовать комбинацию различных методов лечения (например, периодическая катетеризацию и холиноблокаторы) [151, 174–176].

3.4.2.3.1. Препараты для лечения симптомов накопления

М-холиноблокаторы

Препараты первой линии при лечении нейрогенной гиперактивности детрузора, повышении вместимости мочевого пузыря и уменьшении эпизодов НМ, развивающегося вторично к нейрогенной гиперактивности детрузора, за счет ингибирования парасимпатической иннервации [140, 177–183]. Антимускариновые препараты применяются в течение многих лет для лечения нейрогенной гиперактивности детрузора [181, 182, 184], хотя эффективность лечения может варьировать. Несмотря на результаты метаанализа, в котором подтверждена клиническая и уродинамическая эффективность антимускариновой терапии у взрослых пациентов с нейрогенной гиперактивностью детрузора по сравнению с плацебо, в недавно опубликованном обобщенном обзоре показано, что в настоящее время трудно сопоставить результаты исследований с потребностями отдельных пациентов с ПСМ, в основном из-за отсутствия стандартизированных инструментов клинической оценки, например шкалы ASIA, дневников мочеиспускания и валидированных шкал симптомов [182, 185].

При лечении пациентов с неврологическими заболеваниями для максимального эффекта могут потребоваться более высокие дозы антихолинергических препаратов или их комбинации [178, 179, 186–189]. Однако эти препараты часто вызывают побочные эффекты, которые могут стать причиной отказа от лечения. Несмотря на это, у пациентов с нейрогенной гиперактивностью детрузора, как правило, выше приверженность к терапии, чем у больных с идиопатической гиперактивностью детрузора [190].

Выбор антимускаринового препарата. В литературе описана высокая эффективность и хорошая переносимость оксибутинина [140, 178, 179, 181, 182, 191], троспия [182, 188, 192], толтеродина [193] и пропиверина [182, 194], даже при длительном применении [181, 182, 195, 196]. Эффективность дарифенацина [197, 198] и солифенацина [199] при нейрогенной гиперактивности детрузора, которая развилась вторично к ПСМ и РС [182, 197–199], сопоставима с другими антимускариновыми препаратами. В пилотном исследовании показано уменьшение выраженности НМ у пациентов с нейрогенной гиперактивности детрузора на фоне болезни Паркинсона [200]. Кроме того, в настоящее время доступен относительно новый препарат фезотеродин, активный метаболит толтеродина, хотя в литературе не опубликовано данных по его применению у больных с НДНМП. Описаны положительные результаты по препарату имидафенацин [201, 202].

Побочные эффекты. Антимускариновые препараты с длительным высвобождением вызывают ряд побочных эффектов легкой степени, например сухость во рту [203]. Считается, что различные пути введения позволяют снизить нежелательные явления [204]. Кроме того, у пациентов с нейрогенной дисфункцией показана безопасность имидафенацина, который не вызывает ухудшения когнитивных функций [201].

Агонисты бета-3-адренорецепторов

Роль мирабегрона у больных с НДНМП по-прежнему полностью не изучена. При ближайшем наблюдении у пациентов с РС и ПСМ не выявлено влияния мирабегрона на давление детрузора или цистометрическую вместимость, несмотря на улучшение симптомов нарушенного мочеиспускания [205, 206]. Кроме того, у больных с заболеваниями ЦНС более низкие дозы мирабегрона позволяют уменьшить выраженность симптомов ГАМП без отрицательного влияния на параметры мочеиспускания [207]. Эффективна стандартная доза 50 мг, которая не вызывает снижения когнитивной функции у пациентов с болезнью Паркинсона [208]. Комбинированная терапия мирабегроном и десмопрессином у пациентов с РС дает многообещающие результаты; однако у больных с нейрогенной дисфункцией по-прежнему не накоплено достаточно опыта [209].

Другие препараты

В предварительных исследованиях показано улучшение удержания мочи в дневное время, уменьшение выраженности ноктурии, числа мочеиспусканий в дневное время и за сутки, а также низкий риск нежелательных явлений, что свидетельствует об эффективности и безопасности каннабиноидов у пациентов с РС [210]. У мужчин с РС наблюдается одновременное улучшение симптомов ГАМП при использовании тадалафила для лечения нейрогенной эректильной дисфункции [211]. В систематическом обзоре показано, что десмопрессин эффективен в лечении ноктурии у пациентов с РС. Авторы отмечают высокую частоту нежелательных явлений, а также низкое качество включенных исследований и различия между ними [212].

3.4.2.3.2. Препараты для лечения нарушений мочеиспускания

Гипоактивность детрузора. Ранее считалось, что холинергические препараты, включая бетанехола хлорид и дистигмина бромид, могут усиливать сократительную способность детрузора и улучшать опорожнение мочевого пузыря, но их рутинно не используют в клинической практике [213]. Потенциальное влияние агонистов каннабиноидных рецепторов на сократимость детрузора при внутрипузырном введении показано только в доклинических исследованиях [214, 215].

Уменьшение инфравезикального сопротивления: альфа-блокаторы (например, тамсулозин и нафтопидил) эффективны в уменьшении инфравезикального сопротивления, объема остаточной мочи и риска автономной дизрефлексии [216–218].
Увеличение инфравезикального сопротивления: несколько препаратов эффективны в ряде случаев при стрессовом НМ легкой степени, однако к настоящему времени не получено данных высокого качества по лечению пациентов с НДНМП [140].

3.4.2.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лекарственной терапии

Резюме по данным литературы	**СР**
В литературе убедительно доказана эффективность и безопасность антимускариновых препаратов у пациентов с нейрогенной гиперактивностью детрузора	1a
Мирабегрон не улучшает уродинамические показатели у пациентов с нейрогенной гиперактивностью детрузора	1b
Комбинация антимускариновых препаратов позволяет добиться максимальных результатов лечения нейрогенной гиперактивности детрузора	3

Рекомендации	**СР**
При нейрогенной гиперактивности детрузора в качестве метода первой линии рекомендуется антимускариновая терапия	Сильная
Для снижения инфравезикального сопротивления показаны альфа-блокаторы	Сильная
При гипоактивном детрузоре не рекомендуется назначать парасимпатомиметики	Сильная
При гипоактивном детрузоре не рекомендуется назначать парасимпатомиметики	Сильная

3.4.2.5. Минимально инвазивная терапия

3.4.2.5.1. Катетеризация

Самокатетеризация или катетеризация другими лицами [219, 220] является предпочтительным методом лечения НДНМП при невозможности полностью опорожнить мочевой пузырь [140]. Стерильная периодическая катетеризация, предложенная Guttmann и Frankel [219], существенно уменьшает риск ИМВП и/или бактериурии [140, 221, 222] по сравнению с чистой периодической катетеризацией, предложенной Lapides и соавт. [220]. К настоящему времени отсутствуют данные о том, что стерильная или чистая техника, использование катетеров с покрытием или без него или другие факторы влияют на частоту ИМВП, других осложнений или удовлетворенность лица, проводящего катетеризацию [223].

Стерильная периодическая катетеризация не является рутинной манипуляцией [140, 222]. Асептическая периодическая катетеризация выступает в качестве альтернативы стерильной [224]. Риск ИМВП снижается при использовании гидрофильных катетеров [225].

К факторам, увеличивающим риск контаминации, относятся недостаточное обучение пациента навыкам катетеризации, а также повышенный риск ИМВП у пациентов с НДНМП [140, 226–230]. Средняя частота катетеризации составляет 4–6 раз в день [231], а рекомендуемый диаметр катетера – 12–16 Ch. При асептической периодической катетеризации оптимальная частота 5 раз в сутки позволяет снизить риск ИМВП [231]. В идеале объем мочевого пузыря при катетеризации не должен превышать 400–500 мл.

Постоянный уретральный катетер и в меньшей степени надлобковая цистостомия связаны с различными осложнениями и риском ИМВП [140, 232–239]. По возможности следует избегать постоянной катетеризации. Предпочтительно использовать силиконовые катетеры, поскольку они менее подвержены инкрустации, а также в связи с высокой частотой аллергии на латекс у пациентов с НДНМП [240].

3.4.2.5.2. Резюме по данным литературы и рекомендации по катетеризации

Резюме по данным литературы	**СР**
Периодическая катетеризация является стандартным методом лечения пациентов, которые не могут полностью опорожнить мочевой пузырь	3
Постоянный уретральный катетер и цистостома связаны с различными осложнениями и повышенным риском ИМП	3

Рекомендации	**СР**
Периодическая катетеризация, по возможности с асептической техникой, является стандартным методом лечения больных с нарушением опорожнения мочевого пузыря	Сильная
Следует подробно проинформировать больных о технике и рисках периодической катетеризации	Сильная
Если возможно, необходимо избегать постоянной трансуретральной и надлобковой катетеризации	Сильная

3.4.2.5.3. Внутрипузырная лекарственная терапия

С целью уменьшения гиперактивности детрузора также применяется внутрипузырное введение антихолинергических препаратов [204, 241–244]. Согласно результатам рандомизированного контролируемого исследования, безопасность и переносимость внутрипузырного введения 0,1% раствора оксибутинина гидрохлорида при лечении нейрогенной гиперактивности детрузора сравнимы с таковыми при пероральном приеме [204]. Данный подход позволяет снизить риск нежелательных явлений, поскольку антихолинергические препараты метаболизируются другим путем [241], а основная часть накапливается в стенке мочевого пузыря даже больше, чем при использовании электрофореза [242].

Ваниллоиды, капсаицин и резинифератоксин блокируют чувствительность С-волокон мочевого пузыря и тем самым уменьшают гиперактивность детрузора на несколько месяцев до момента восстановления чувствительности нервных волокон [245, 246]. В клинических исследованиях показано, что резинифератоксин обладает ограниченной эффективностью по сравнению с введением ботулинического токсина А в детрузор [245].

Хотя предварительные результаты свидетельствуют об эффективности внутрипузырных ваниллоидов для лечения НДНМП, они имеют неблагоприятный профиль безопасности [247]. В настоящее время не рекомендуется использовать данные препараты, поскольку они не зарегистрированы для внутрипузырного введения.

3.4.2.5.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по внутрипузырной лекарственной терапии

Резюме по данным литературы	**СР**
При внутрипузырном введении оксибутинина статистически значимо ниже риск нежелательных явлений по сравнению с пероральным приемом	1a

Рекомендации	**СР**
При плохой переносимости перорального оксибутинина для лечения нейрогенной гиперактивности детрузора показано внутрипузырное введение оксибутинина	Сильная

3.4.2.5.5. Введение ботулинического токсина в стенку мочевого пузыря

Ботулинический токсин вызывает продолжительную (около 9 месяцев), но обратимую химическую денервацию [248, 249]. Его вводят в детрузор в дозе, которая зависит от вида препарата. Эффективность ботулотоксина типа А в лечении пациентов с НДНМП, связанной с РС или ПСМ, подтверждена во многих рандомизированных исследованиях III фазы и метаанализах [250–252]. Пациентам с максимальным давлением наполнения > 40 см Н2О в динамике может потребоваться уродинамическое исследование после лечения для оценки влияния введения ботулотоксина на давление в мочевом пузыре [253]. Согласно результатам длительного наблюдения, при необходимости возможно повторное введение препарата с сохранением эффекта, даже при низких показателях ответа на первое введение [248, 254–257]. В случае неэффективной энтероцистопластики предлагается введение ботулотоксина, которое связано с низкой частотой осложнений [258]. Использование различных форм ботулотоксина повышает эффективность [259]. Самые частые осложнения включают ИМВП, задержку мочи и гематурию [260]. В ряде случаев требуется периодическая катетеризация, и это особенно важно у пациентов с РС, поскольку они проводят катетеризацию до введения ботулотоксина. Использование более низкой дозы ботулотоксина типа А (100 Ед) позволяет реже проводить периодическую катетеризацию [261]. Редкие осложнения включают генерализованную мышечную слабость и автономную дизрефлексию [260]. В современных исследованиях изучаются различные формы введения, например ботулотоксин, инкапсулированный в липосомы, с целью снижения побочных эффектов [262]. Введение ботулотоксина эффективно при НДНМП, постоянном катетере, мочепузырном болевом синдроме и/или подтекании мочи параллельно уретральному катетеру [263].

3.4.2.5.6. Операции на шейке мочевого пузыря и уретре

Для защиты ВМП необходимо уменьшать инфравезикальное сопротивление. С этой целью используют химическую денервацию сфинктера или хирургические вмешательства (рассечение шейки мочевого пузыря или сфинктера или стентирование уретры, см. раздел 3.4.3.1). В случае развития НМ необходимо использовать наружные устройства (см. раздел 3.4.2.1).

Инъекции ботулинического токсина в сфинктер эффективны в лечении ДСД; доза зависит от используемого препарата. Терапевтический эффект сохраняется на протяжении нескольких месяцев, после чего необходимо повторить введение. Введение ботулотоксина характеризуется высокой эффективностью и низкой частотой осложнений [264–266]. В Кокрейновском обзоре авторы

пришли к выводу об отсутствии достаточного количества данных; необходимо провести рандомизированные исследования по оценке эффективности введения ботулотоксина с целью определения оптимальной дозы и режима введения [267]. Кроме того, этот метод лечения не зарегистрирован.

Баллонная дилатация. Несмотря на обнадеживающие первые результаты [268], с 1994 г. не появилось новых публикаций по данному методу, в связи с чем она не рекомендуется в клинической практике.

Увеличение инфравезикального сопротивления. Это позволяет уменьшить выраженность НМ. Несмотря на хорошие предварительные результаты при использовании объемообразующих средств, у больных с НДНМП наблюдается относительно ранний рецидив НМ [140, 269, 270].

Уретральные устройства. Методы лечения нарушений мочеиспускания у женщин, основанные на имплантации уретральных вставок или клапанов, не нашли широкого применения при НДНМП. Также не оправдала ожиданий имплантация в уретру специального насоса у пациентов с гипоактивным или аконтрактильным детрузором [271].

3.4.2.5.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по введению ботулинического токсина и операциям на шейке мочевого пузыря

Резюме по данным литературы	**СР**
Во многих рандомизированных исследованиях и метаанализе показана эффективность ботулотоксина у пациентов с НДНМП, связанной с РС или ПСМ	1a
Рассечение шейки мочевого пузыря показано только при развитии вторичных изменений (склероза)	4

Рекомендации	**СР**
Введение ботулинического токсина в детрузор позволяет уменьшить нейрогенную гиперактивность детрузора при РС или ПСМ в случае неэффективности антимускариновых препаратов	Сильная
При склерозе шейки мочевого пузыря эффективно ее рассечение	Сильная

3.4.3. Оперативное лечение

В литературе наблюдаются значительные расхождения в оцениваемых параметрах и критериях эффективности, используемых для описания результатов хирургического лечения стрессового недержания мочи у пациентов с нейрогенной дисфункцией [272]. Различия в описываемых результатах затрудняют интерпретацию и сравнение различных исследований и методов лечения. Адекватная оценка результатов возможна только после стандартизации параметров и критериев излечения или эффективности; по этой причине целесообразно разработать набор основных критериев для использования в исследованиях по нейрогенной дисфункции [272]. Пока такие критерии отсутствуют, для оценки эффективности рекомендуется применять субъективные и объективные параметры и их комбинацию [272]. Учитывая важность качества жизни для пациентов с нейрогенной дисфункцией, в качестве субъективного критерия эффективности необходимо использовать болезнь-специфические опросники или шкалы по обеспокоенности, валидированные для больных с нейрогенной дисфункцией [272].

3.4.3.1. Вмешательства на шейке мочевого пузыря и уретре

Увеличение инфравезикального сопротивления связано с риском повышения внутрипузырного давления. Методы устранения сфинктерного недержания показаны только в тех случаях, когда детрузорная активность находится под контролем и отсутствует значимый ПМР. В ряде случаев показана одновременная аугментация мочевого пузыря [140].

Уретральный слинг. Использование различных материалов позволяет получить достаточно хорошие результаты. Уретральный слинг можно устанавливать женщинам, которые способны осуществлять самокатетеризацию [140, 273–276]. В литературе накапливаются данные о приемлемой среднесрочной и отдаленной эффективности и минимальных осложнениях синтетических слингов у неврологических пациентов [277, 278]. Кроме пубовагинального слинга, который считается методом выбора в этой группе больных, в последних исследованиях также показана эффективность трансобтураторного и позадилонного слингов, с сопоставимыми показателями неэффективности и снижения потребности в периодической катетеризации. Стоит отметить, что оба метода имеют более высокую частоту развития ургентности [278, 279]. У мужчин можно использовать как аутологичные, так и синтетические слинги [280–284].

Искусственный сфинктер мочевого пузыря. Впервые для лечения пациентов с НДНМП предложен Light и Scott [285]. Метод прошел проверку временем и дает приемлемые отдаленные показатели [286]. Однако частота осложнений и повторной операции выше, чем у пациентов без НДНМП (до 60%), вследствие чего рекомендуется информировать больных об эффективности и осложнениях вмешательства [287, 288]. В серии пациентов с наблюдением до 25 лет только в 7,1% случаев не потребовалось ревизии в течение 20 лет [289]. Повторные операции часто связаны с инфекцией, атрофией или эрозией уретры и механической поломкой.

В настоящее время растет интерес к лапароскопической и робот-ассистированной установке искусственного сфинктера с целью снижения частоты инфекции и эрозии [290–293]. Для определения роли искусственного сфинктера у женщин с нейрогенным стрессовым НМ необходимо оценить отдаленные хирургические результаты и исходы, описываемые пациентами [294].

Регулируемые слинги – ProACT/ACT®: данное устройство применяется преимущественно при НМ после радикальной простатэктомии. У пациентов с НДНМП эффективность несколько ниже, чем у пациентов с другими причинами НМ [295]. В небольшом ретроспективном исследовании, включавшем пациентов с НДПНМ, описана низкая эффективность и высокая частота осложнений [296].

Функциональная аугментация сфинктера выполняется путем перемещения тонкой мышцы (m. gracilis) в область шейки мочевого пузыря [297] или в область проксимального отдела уретры [298], с последующим созданием функционально активного аутологичного сфинктера за счет электрической стимуляции [297–299]. Это открывает перспективы для восстановления контроля над замыкательной функцией сфинктера уретры.

Реконструкция шейки мочевого пузыря и уретры. Классический вариант реконструкции шейки мочевого пузыря у детей с экстрофией мочевого пузыря по Young–Dees–Leadbetter [300], а также удлинение уретры по Kropp [301] с модификацией по Salle [302] хорошо описаны для восстановления удержания мочи, при условии выполнения периодической катетеризации и/или аугментации мочевого пузыря [140, 303].

Эндоскопические техники лечения анатомической инфравезикальной обструкции [304]

- Трансуретральная резекция предстательной железы показана пациентам с резистентными к лечению симптомами нарушенного мочеиспускания, связанными с увеличением предстательной железы. Необходимо учитывать исходные нарушения функции сфинктера, которые могут приводить к появлению или сохранению НМ [305, 306].
- Резекция шейки мочевого пузыря показана при большом объеме остаточной мочи и выраженном склеротическом сужении шейки, выявленном при цистоскопии. Резекцию можно выполнить на 3 и 9 часах условного циферблата или по всей окружности [307].
- Уретротомия показана пациентам со стриктурой уретры. Ее можно выполнить холодным ножом или неодимовым: YAG лазером на 12 часах условного циферблата [308, 309]. В случае рецидива стриктуры показана открытая операция.
- Сфинктеротомия эффективна при автономной дизрефлексии, гидронефрозе и рецидиве ИМВП с целью снижения давления детрузора, объема остаточной мочи и пузырно-мочеточникового рефлюкса. Операция носит необратимый характер, и ее можно проводить только мужчинам, которые могут использовать кондомные катетеры. Путем поэтапных разрезов можно снизить инфравезикальное сопротивление без нарушения замыкательной функции уретры [139, 140, 310]. Сфинктеротомия на 12 часах холодным ножом [311] или неодимовым: YAG лазером имеет более низкий риск осложнений [312]. Во многих случаях сфинктеротомию необходимо выполнять повторно [313], данный метод имеет хорошую эффективность и не вызывает тяжелых осложнений [139, 268]. В случае развития вторичного сужения шейки мочевого пузыря проводится комбинированное рассечение шейки [314].

Рассечение шейки мочевого пузыря. Метод показан только в случае вторичных изменений в области шейки мочевого пузыря (фиброз) [139, 315]. Она не рекомендуется при утолщении шейки мочевого пузыря вследствие гипертрофии детрузора [139].

Стенты. При имплантации уретральных стентов выраженность НМ зависит исключительно от закрытия шейки мочевого пузыря [140]. Результаты данного метода сопоставимы с результатами сфинктеротомии, но к преимуществам стентирования относятся малая продолжительность операции и стационарного лечения [316, 317]. Тем не менее стоимость [139] и вероятность осложнений и повторных вмешательств [318, 319] ограничивают широкое применение стентов [320–323].

3.4.3.2. Денервация, деафферентация, сакральная нейромодуляция

Цель стимуляции передних корешков крестцовых нервов (SARS) – сокращения детрузора. Методика изначально была разработана Brindley [324] и применяется только при полном повреждении выше зоны локализации устройства, поскольку амплитуда стимуляции находится выше болевого порога. Метод также включает стимуляцию эфферентных ветвей сфинктера уретры, но поскольку его поперечнополосатые мышцы расслабляются быстрее, чем гладкомышечные волокна детрузора, наблюдается так называемое постстимуляционное мочеиспускание. Метод эффективен лишь у определенной категории пациентов [325–327]. Хотя показано, что давление детрузора снижается со временем после SARS, изменения остаются клинически незначимыми в течение первых 10 лет [328]. При изменении параметров стимуляции данный метод позволяет вызвать дефекацию или эрекцию. В недавно опубликованном исследовании показано, что нейрогенная артропатия Шарко является возможным отдаленным осложнением SARS, которое приводит к нестабильности позвоночника и дисфункции SARS [329].

Сакральная ризотомия, также называемая сакральной деафферентацией, оказывает умеренное влияние на снижение гиперактивности детрузора [330–332], но в настоящее время ее преимущественно используют в дополнение к стимуляции передних корешков крестцовых нервов [325, 333–336]. Кроме того, вместо ризотомии применяют различные комбинированные вмешательства [337–339].

Сакральная нейромодуляция является эффективным и безопасным методом лечения НДНМП [340], но в литературе отсутствуют результаты рандомизированных исследований, и остается непонятным, в каких группах неврологических пациентов она наиболее эффективна [341–344].

3.4.3.3. Укрепление мочевого пузыря поперечнополосатыми мышцами

Когда мочевой пузырь укрывают поперечнополосатыми мышцами, которые могут стимулироваться с помощью электрических импульсов или в идеале сокращаются сознательно, можно добиться опорожнения мочевого пузыря даже при его аконтрактильности. На сегодняшний день описано успешное использование прямой мышцы живота [345] и широчайшей мышцы спины [346] при лечении больных с НДНМП [347, 348].

3.4.3.4. Аугментация мочевого пузыря

Цель аутоаугментации (миэктомии детрузора) заключается в уменьшении гиперактивности детрузора или улучшении накопительной способности мочевого пузыря. Преимущества включают небольшую хирургическую травму, низкую частоту отдаленных осложнений, положительное влияние на качество жизни и возможность выполнения в последующем дополнительных операций [139, 140, 349–352].

Замещение или аугментация мочевого пузыря с использованием тонкой кишки и других пассивных биологических материалов позволяет увеличить податливость мочевого пузыря и уменьшить влияние повышенного давления при гиперактивности детрузора [353, 354]. При длительном наблюдении описано улучшение качества жизни и стабильная функция почек [355]. Аугментационная цистопластика способствует улучшению функции мочеиспускания и удовлетворенности симптомами при выполнении периодической катетеризации, даже по сравнению с больными, которым дополнительно вводят ботулотоксин [356]. Отдаленные осложнения данных методов лечения включают перфорацию (1,9%), выработку слизи (12,5%), метаболические изменения (3,35%), нарушение функций кишечника (15%) и образование камней (10%) [355].

Аугментацию мочевого пузыря при лечении больных с НДНМП следует проводить с осторожностью; она служит единственной альтернативой при неэффективности менее инвазивных методов. Следует уделять особое внимание пациентам со сморщиванием почки, поскольку после операции у них может развиваться метаболический ацидоз [357]. При очень толстой и фиброзированной стенке мочевого пузыря показано выполнение субтригональной цистэктомии [354] с замещением мочевого пузыря с целью формирования резервуара с низким давлением [140]. После этой операции необходимо проводить периодическую катетеризацию. В исследованиях с длительным наблюдением показано, что аугментация мочевого пузыря является высокоэффективной операцией, которая позволяет стабилизировать функцию почек и предотвратить анатомические изменения; однако в этой группе больных важное значение имеет пожизненное наблюдение, учитывая серьезные последствия, связанные с этим вмешательством [355, 358].

3.4.3.5. Деривация мочи

При неэффективности других методов лечения с целью защиты ВМП и улучшения качества жизни больного показана деривация мочи [140].

Континентная деривация считается методом выбора. Некоторые пациенты с нарушением функции рук предпочитают формирование континентной стомы вместо периодической катетеризации. Как правило, стома выводится в области пупка (из косметических соображений) [359–364]. Авторы систематического

обзора литературы пришли к выводу, что континентные катетеризируемые кондуиты/стомы представляют собой эффективный метод лечения у пациентов с нейрогенной дисфункцией, которые не могут осуществлять периодическую самокатетеризацию через уретру [365]. Следует отметить высокую частоту осложнений, поскольку при 85 из 213 послеоперационных осложнений потребовалось повторное вмешательство [365]. Частота стеноза стомы составляет 4–32%. Осложнения, связанные с сопутствующими операциями (аугментационная цистопластика, резервуары), включают формирование свищей резервуара на коже (3,4%), камни мочевого пузыря (20–25%) и перфорацию резервуара (40%). Кроме того, в литературе нет данных по качеству жизни, связанному со здоровьем, до и после операции [365].

Инконтинентная деривация. В тех случаях, когда больные не могут выполнять самокатетеризацию, показана инконтинентная деривация мочи. Метод рекомендуется у больных с нарушением способности к передвижению, при невозможности купирования НМ, плохом состоянии НМП, тяжелых изменениях ВМП и отказе пациентов от других вариантов лечения [140]. В большинстве случаев для деривации используется сегмент подвздошной кишки [140, 366–369]. После операции у пациентов улучшается функциональное состояние и качество жизни [370].

Конверсия. По мере появления новых и более совершенных методов контроля давления детрузора и способов лечения НМ в ряде случаев проводится успешная замена инконтинентной деривации мочи континентной и наоборот [140]. Больного необходимо подробно проинформировать обо всех особенностях предлагаемых методов [140]. Лишь после этого можно окончательно определяться с конверсией деривации мочи [371].

3.4.3.6. Резюме по данным литературы и рекомендации по хирургическому лечению

Резюме по данным литературы	**СР**
Аугментация мочевого пузыря является эффективным вмешательством для уменьшения давления детрузора и увеличения вместимости мочевого пузыря в случае неэффективности всех менее инвазивных методов лечения	3
Установка слингов имеет доказанную эффективность у женщин, которые могут осуществлять самокатетеризацию, с приемлемыми средне- и долгосрочными результатами	3
Мужчинам можно проводить установку искусственного сфинктера мочевого пузыря с приемлемыми отдаленными результатами. Показатели осложнений и повторных вмешательств выше у пациентов с нейрогенной дисфункцией, вследствие чего необходимо информировать больных об эффективности и осложнениях, которые могут развиваться после операции	3

Рекомендации	**СР**
Для лечения рефрактерной нейрогенной гиперактивности детрузора показана аугментация мочевого пузыря	Сильная
Женщинам с нейрогенным стрессовым НМ, которые могут осуществлять самокатетеризацию, необходимо устанавливать аутологичный уретральный слинг	Сильная
Мужчинам с нейрогенным стрессовым НМ следует устанавливать искусственный сфинктер	Сильная

3.5. Инфекция мочевыводящих путей при нейрогенной дисфункции нижних мочевыводящих путей

3.5.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

ИМП сопровождается характерными признаками и/или симптомами и лабораторными изменениями (бактериурия, лейкоцитурия и положительный посев мочи на инфекцию) [360]. В литературе отсутствуют научно обоснованные данные по пороговым значениям данных показателей. Согласно опубликованному консенсусу, клинически значимая бактериурия составляет > 10^2 КОЕ/мл у пациентов, проводящих периодическую катетеризацию, > 10^4 КОЕ/мл в чистых образцах мочи, а при надлобковой аспирации мочи любая определяемая концентрация считается значимой. В отношении лейкоцитурии клинически значимым считается наличие 10 и более лейкоцитов в поле зрения (400x) в осадке мочи после центрифугирования [360].

Патогенез ИМП при НДНМП является многофакторным. Фактором риска фебрильной ИМП является мужской пол [372]. Описан ряд этиологических факторов, включая нарушение

защитных механизмов, промывание и катетеризацию [373]. Плохой контроль уровня гликемии является фактором риска ИМП у женщин с сахарным диабетом 1 типа [374]. К настоящему времени точные механизмы развития по-прежнему остаются неизученными. У пациентов с ПСМ бессимптомная бактериурия наблюдается чаще, чем в общей популяции, и ее показатели варьируют в зависимости от проводимого лечения. Частота бактериурии у лиц, выполняющих чистую периодическую катетеризацию, составляет 23–89% [375]. После сфинктеротомии и при использовании уропрезервативов показатели достигают 57% [376]. В группе пациентов с НДНМП не следует проводить рутинный скрининг на бессимптомную бактериурию [373].

У пациентов с НДНМП, особенно при ПСМ, могут развиваться другие признаки и симптомы в дополнение или вместо классических признаков ИМП в общей популяции. Кроме того, на фоне ИМП могут появляться или усиливаться другие проблемы, например автономная дизрефлексия [225]. Наиболее частые признаки и симптомы, подозрительные на ИМП у больных с НДНМП, включают фебрильную температуру, появление или усиление выраженности НМ, включая утечку мимо постоянного катетера, усиление спастичности, недомогание, вялость или ощущение беспокойства, мутную мочу с появлением запаха, дискомфорт или боли в области почки или мочевого пузыря, дизурию или автономную дизрефлексию [225, 378]. Самым специфическим симптомом является развитие НМ, а мутный цвет и неприятный запах мочи имеют наиболее высокую прогностическую ценность для диагноза ИМП [379].

3.5.2. Диагностика

Золотым стандартом диагностики ИМП является посев и общий анализ мочи. Использование тест-полосок более эффективно в исключении, чем в подтверждении ИМП [380, 381]. Поскольку бактериальные штаммы или резистентность у пациентов с НДНМП могут отличаться от общей популяции, необходимо определять антибактериальную чувствительность [382].

3.5.3. Лечение

У больных с НДНМП не рекомендуется проводить лечение бактериурии, поскольку при бессимптомной бактериурии оно приводит к формированию значительно более резистентных штаммов без улучшения результатов [383]. ИМВП у пациентов с нейрогенными расстройствами по определению считаются осложненными, вследствие чего не рекомендуется использовать однократный прием препаратов. К настоящему времени не достигнуто консенсуса по оптимальной длительности терапии. Она зависит от тяжести ИМВП и вовлечения в процесс почек и предстательной железы. Как правило, рекомендуется 5–7-дневный курс антибиотиков, который можно продлить до 14 дней, в зависимости от течения ИМВП [383]. Выбор антибактериальных препаратов определяется по результатам бактериального посева. При необходимости проведения немедленного лечения (фебрильная температура, септицемия, непереносимые клинические симптомы, тяжелая автономная дизрефлексия) выбор препарата зависит от локальных и индивидуальных показателей резистентности [384]. У пациентов с ИМВП, не сопровождающимися фебрильной температурой, целесообразно вначале не назначать антибиотики [385, 386].

3.5.3.1. Рецидивные инфекции мочевыводящих путей

Рецидивные ИМП у пациентов с НДНМП могут свидетельствовать о неадекватной коррекции функциональной проблемы, например, высокого давления в мочевом пузыре во время фазы накопления и опорожнения, остаточной мочи или камней мочевого пузыря. В таких случаях необходимо улучшать функцию мочевого пузыря путем введения ботулотоксина типа А в детрузор при гиперактивности [387] и удалять камни мочевого пузыря или другие поддерживающие факторы, особенно постоянные катетеры, настолько рано, насколько это возможно [382].

3.5.3.2. Профилактика

Если улучшение функции мочевого пузыря и удаление инородных тел/камней неэффективны, необходимо использовать дополнительные стратегии профилактики ИМВП. Согласно результатам метаанализа, применение гидрофильных катетеров позволяет снизить риск ИМВП [225]. Промывание мочевого пузыря неэффективно [388].

Описаны различные методы профилактики ИМВП у пациентов с НДНМП. В рандомизированных исследованиях не подтверждена эффективность экстракта клюквы в снижении риска ИМВП [389, 390]. Метенамина гиппурат также неэффективен у пациентов с НДНМП [391]. В литературе не опубликовано убедительных данных по эффективности L-метионина для снижения pH мочи с целью профилактики ИМВП [392]. Кроме того, получены слабые доказательства того, что пероральная

иммунотерапия снижает риск бактериурии у пациентов с ПСМ [393], и нет данных о снижении риска рецидивных ИМВП [394]. Длительная антибактериальная терапия низкими дозами не снижает частоту ИМВП, но повышает риск развития бактериальной резистентности и поэтому не рекомендуется [383].

Недавно получены положительные результаты новой схемы аппликации антибактериальных веществ, но их необходимо подтвердить в последующих исследованиях [395]. Другим возможным вариантом в будущем станет инокуляция непатогенных штаммов Escherichia coli в мочевой пузырь. В первых исследованиях показана эффективность метода, но, учитывая ограниченное количество данных [396], его нельзя рекомендовать в качестве варианта лечения ИМВП. Получены предварительные данные о снижении частоты ИМВП на фоне гомеопатического лечения [397]. Кроме того, внутрипузырное введение гентамицина позволяет снизить частоту ИМВП без повышения риска появления полирезистентных бактерий [398].

На основании критериев доказательной медицины в настоящее время отсутствуют профилактические мероприятия в отношении рецидивной ИМВП у пациентов с НДНМП, которые можно было бы рекомендовать без ограничений. При этом следует учитывать индивидуальные стратегии, включая иммуностимуляторы, фитотерапию и традиционную медицину [399]. Профилактика у больных с НДНМП имеет важное значение, но поскольку в литературе нет данных о преимуществе одного подхода над другим, профилактика проводится методом проб и ошибок.

3.5.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению инфекций мочевыводящих путей

Резюме по данным литературы	**СР**
Лечение бессимптомной бактериурии приводит к появлению большего количества резистентных штаммов без улучшения результатов	1a
Длительная антибактериальная терапия низкими дозами не снижает частоту ИМП, но повышает риск развития бактериальной резистентности	2a
Рецидивные ИМП у пациентов с НДНМП могут свидетельствовать о неадекватной коррекции функциональной проблемы. В таких случаях обязательно требуется как можно быстрее улучшить функцию мочевого пузыря	3
В настоящее время отсутствуют профилактические мероприятия в отношении рецидивной ИМП у пациентов с НДНМП, которые можно было бы рекомендовать без ограничений	3

Рекомендации	**СР**
Пациентам с неврологическими расстройствами не рекомендуется проводить скрининг и лечение бессимптомной бактериурии	Сильная
При рецидивных ИМП не рекомендуется проводить длительную антибактериальную терапию	Сильная
У пациентов с рецидивными ИМП необходимо оптимизировать лечение НДНМП и удалить инородные тела из мочевыводящих путей (камни, постоянные катетеры)	Сильная
У пациентов с НДНМП необходимо индивидуально подходить к антибактериальной профилактике ИМП, поскольку не установлен оптимальный профилактический режим	Сильная

3.6. Сексуальная (дис)функция и фертильность

В настоящих рекомендациях уделяется особое внимание сексуальной дисфункции и бесплодию у пациентов с неврологическими заболеваниями [400, 401]. Ненейрогенной сексуальной дисфункции у мужчин и бесплодию посвящены отдельные рекомендации ЕАУ [402, 403]. Сексуальные проблемы у пациентов с нейрогенной дисфункцией развиваются на трех уровнях: первичные (прямое повреждение нервов), вторичные (нарушение общих физических возможностей) и третичные (психосоциальные и эмоциональные причины) [404]. Консультирование и лечение пациентов проводятся с использованием систематического подхода, включая модель PLISSIT (полномочия, ограниченная информация, специальные предложения и интенсивная терапия) [405], который включает пошаговый алгоритм оказания помощи при нейрогенной сексуальной дисфункции. У пациентов с РС [406] и spina bifida [407] сексуальная дисфункция связана с НДНМП. Хотя для оценки сексуальной функции используют различные исходы, описанные пациентами (PROM), в литературе представлены ограниченные данные по качеству PROM, поэтому необходимо провести хорошо спланированные исследования [408].

3.6.1. Эректильная дисфункция

3.6.1.1. Ингибиторы 5-фосфодиэстеразы

При лечении нейрогенной эректильной дисфункции (ЭД) в качестве препаратов первой линии рекомендуются ингибиторы 5-фосфодиэстеразы (ФДЭ-5) [400, 401]. У пациентов с ПСМ тадалафил, варденафил и силденафил позволяют уменьшить частоту ретроградной эякуляции и улучшить эректильную функцию и удовлетворенность по шкале МИЭФ-15. Тадалафил в дозе 10 мг превосходит по эффективности силденафил в дозе 50 мг. Все доступные в настоящее время ингибиторы безопасны и эффективны, хотя в литературе не опубликовано исследований высокого качества по пациентам с НДНМП, в которых бы сравнивали эффективность и побочные эффекты различных препаратов, доз и форм дозирования [409].

В двух исследованиях больных с РС показано улучшение эректильной функции на фоне силденафила и тадалафила. При этом в другом исследовании эффективность силденафила не подтверждена.

У половины пациентов с болезнью Паркинсона наблюдалось восстановление нормальной эректильной функции на фоне приема силденафила в дозе 100 мг и статистически значимое улучшение показателей шкалы МИЭФ по сравнению с плацебо. Хотя большинству пациентов требуется длительная терапия ЭД, в ряде случаев отмечается низкая комплаентность или отказ от приема из-за побочных эффектов [410, 411], чаще всего головной боли и гиперемии лица [401]. Кроме того, при тетраплегии или параплегии, вызванных поражением высокорасположенных сегментов спинного мозга и множественной системной атрофией, ингибиторы ФДЭ-5 могут вызывать выраженную гипотензию [410, 411]. Обязательным условием для эффективности ингибиторов и развития эрекции является сохранение резидуальной функции нервов. Поскольку многие пациенты с ПСМ принимают нитраты в режиме «по требованию» для лечения автономной дизрефлексии, им необходимо объяснять, что ингибиторы ФДЭ-5 противопоказаны при использовании нитратов.

3.6.1.2. Другая лекарственная терапия, кроме ингибиторов ФДЭ-5

В исследовании показана эффективность фампридина, применяемого для лечения нейрогенной спастичности, в улучшении эректильной функции по двум доменам опросника МИЭФ-15 у пациентов с ПСМ и РС, однако при этом наблюдается высокая частота отказа от лечения из-за серьезных нежелательных явлений [414]. Апоморфин в сублингвальной форме малоэффективен в лечении ЭД у больных с ПСМ, но вызывает побочные эффекты в половине случаев [394]. Перголида мезилат при болезни Паркинсона оказывает положительное влияние на показатель шкалы МИЭФ-15 при длительности наблюдения 12 месяцев [414].

3.6.1.3. Механические устройства

Механические устройства (вакуумные эректоры и пенильные кольца) эффективны в лечении ЭД, но они пользуются меньшей популярностью, чем другие методы лечения [415–419].

3.6.1.4. Интракавернозные инъекции и интрауретральное введение препаратов

При неэффективности пероральных препаратов рекомендуется проводить интракавернозные инъекции (алпростадил, папаверин и фентоламин), которые эффективны при различных неврологических заболеваниях, включая ПСМ, РС и сахарный диабет [420–426]. Тем не менее их использование требует тщательного подбора дозы и соблюдения ряда предосторожностей. Осложнения интракавернозного введения препаратов включают боль, приапизм и фиброз кавернозных тел.

Интракавернозное введение сосудистых препаратов является методом первой линии у пациентов, принимающих нитраты, а также при опасении лекарственного взаимодействия с ингибиторами ФДЭ-5 или при их неэффективности. Отдаленное влияние интракавернозных инъекций на эякуляторную или оргазмическую функцию, их раннее использование для повышения скорости восстановления спонтанных эрекций, эффективность и переносимость не изучены [410]. Альтернативным методом является интрауретральное введение алпростадила, но оно менее эффективно [422, 427].

3.6.1.5. Сакральная нейромодуляция

Нейромодуляция при нарушении функции НМП позволяет улучшить сексуальную функцию, хотя в литературе не опубликовано данных высокого качества.

3.6.1.6. Пенильные протезы

Имплантация протезов полового члена является эффективным методом лечения нейрогенной ЭД при неэффективности консервативных методов. При среднем периоде наблюдения 7 лет 83,7% пациентов с ПСМ были способны совершить половой акт [401]. В зависимости от типа протезов примерно в 10% случаев наблюдаются серьезные осложнения, включая инфицирование и эрозию [428–430].

3.6.1.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению эректильной дисфункции

Резюме по данным литературы	**СР**
В литературе доказаны эффективность и безопасность пероральных ингибиторов ФДЭ 5 типа для лечения ЭД при длительном применении	1b
Интракавернозное введение сосудистых препаратов эффективно при различных неврологических нарушениях, включая ПСМ и РС, однако требуется тщательная титрация дозы и осторожность	3
Механические устройства для вакуумной терапии и пенильные кольца имеют хорошую эффективность, но менее популярны	3
Имплантацию пенильных протезов следует проводить отдельным пациентам с нейрогенной ЭД при неэффективности всех консервативных методов	4

Рекомендации	**СР**
Пероральные ингибиторы ФДЭ-5 являются препаратами первой линии при лечении пациентов с нейрогенной ЭД	Сильная
Интракавернозное введение вазоактивных препаратов (в качестве моно- или комбинированной терапии) показано в качестве второй линии лечения пациентов с нейрогенной ЭД	Сильная
Механические устройства, включая вакуумные устройства и пенильные кольца, эффективны в лечении нейрогенной ЭД	Сильная

3.6.2. Мужская фертильность

У мужчин с неврологическими нарушениями фертильность нарушается за счет ЭД, эякуляторных расстройств, нарушения качества эякулята или их различных комбинаций. Основные патологии, которые вносят вклад в нейрогенное бесплодие, включают операции на органах малого таза и забрюшинного пространства, сахарный диабет, spina bifida, РС и ПСМ [431]. Лечение ЭД описано выше. При ретроградной эякуляции применяются симпатомиметики, которые способствуют сокращению шейки мочевого пузыря, включая имипрамин, эфедрин, псевдоэфедрин и фенилпропаноламин [431]. Использование баллонного катетера для обструкции шейки мочевого пузыря позволяет добиться антеградной эякуляции [432]. При ее отсутствии можно провести забор эякулята из мочи [433].

Массаж предстательной железы является безопасным и простым методом получения эякулята у мужчин с повреждением выше сегмента Т10 [434]. У ряда пациентов для выделения эякулята эффективна вибростимуляция или трансректальная электроэякуляция [431, 435, 436]. Вибростимуляция более эффективна у мужчин с повреждением выше сегмента Т10 [437–439]. При ПСМ, особенно на уровне сегмента Т6 или выше него, во время сексуальной активности или эякуляции может развиваться автономная дизрефлексия [440, 441]; пациенты группы риска и клиники по лечению бесплодия должны быть информированы об этом потенциально летальном состоянии. При ПСМ использование перорального мидодрина повышает показатели выделения эякулята на фоне вибростимуляции [442].

У мужчин с РС использование болезнь-модифицирующих препаратов во время фазы зачатия не влияет на исходы беременности [443]. Хирургическое лечение, например, микроскопическая аспирация сперматозоидов из придатка (MESA) или аспирация сперматозоидов из яичка (TESE), проводится в случае неэффективности вибростимуляции и электроэякуляции [444, 445]. Частота наступления беременности у пациентов с ПСМ ниже, чем в общей популяции, но с появлением метода инъекции сперматозоида в цитоплазму (ИКСИ) в данной группе больных можно получить хорошие показатели биологического отцовства [446–448].

3.6.2.1. Качество эякулята и подвижность сперматозоидов

О качестве эякулята и подвижности сперматозоидов известно следующее:

- опорожнение мочевого пузыря с помощью чистой периодической катетеризации позволяет улучшить качество эякулята по сравнению с таковым после постоянной катетеризации, рефлекторного мочеиспускания или надавливания на надлонную область [449];
- качество эякулята у пациентов с ПСМ снижается в раннем периоде и проявляется более низкой жизнеспособностью сперматозоидов (некроспермия), снижением подвижности (астеноспермия) и лейкоспермией [444];

- длительная терапия вальпроатом пациентов с эпилепсией отрицательно влияет на количество и подвижность сперматозоидов [450];
- при вибростимуляции в эякуляте содержится больше подвижных сперматозоидов, чем при электростимуляции [451, 452];
- электроэякуляция с использованием прерывистых токов позволяет получить эякулят с более подвижными сперматозоидами, чем электроэякуляция с использованием непрерывного тока [453];
- замораживание сперматозоидов оказывает слабое влияние на показатели фертильности у мужчин с ПСМ [454].

3.6.2.2. Резюме по данным литературы и рекомендации по мужской фертильности

Резюме по данным литературы	**СР**
Вибростимуляция и трансректальная электроэякуляция эффективны для получения эякулята у пациентов с нейрогенной дисфункцией	1b
При неэффективности вибростимуляции и электроэякуляции показаны хирургические вмешательства, включая микрохирургическое выделение сперматозоидов из придатка или выделение сперматозоидов из яичка	3
У мужчин с ПСМ на уровне Th6 и выше во время сексуальной активности и эякуляции может развиваться автономная дизрефлексия	3

Рекомендации	**СР**
У мужчин с ПСМ вибростимуляция и трансректальная электроэякуляция эффективны для выделения эякулята	Сильная
У мужчин с ПСМ при неэффективности вибростимуляции и/или трансректальной электроэякуляции можно использовать методы MESA, выделение сперматозоидов из яичка (TESE) или ИКСИ	Сильная
Необходимо информировать мужчин с ПСМ, особенно на уровне сегмента Т6 или выше него, и клиники по лечению бесплодия о риске развития угрожающей жизни автономной дизрефлексии	Сильная

3.6.3. Женская сексуальность

Наиболее убедительные данные по сексуальной дисфункции при НДНМП получены для женщин с ПСМ и РС. После травмы спинного мозга 65–80% женщин продолжают жить половой жизнью, однако сексуальная активность при этом существенно снижается. Кроме того, около 25% женщин отмечают снижение чувства удовлетворенности от половой жизни [455–458]. Хотя сексуальная дисфункция очень часто встречается у женщин с РС, врачи часто не диагностируют ее [459, 460].

Основным фактором, ограничивающим половую активность, является НМ. Описана корреляция между уродинамическими показателями низкой вместимости мочевого пузыря, податливости стенки, высоким максимальным давлением детрузора и сексуальной дисфункцией у женщин с РС. Проблемы с пространственным положением и спастичностью мышц отмечаются в основном при тетраплегии. Групповые психологические занятия позволяют оптимизировать сексуальную функцию у женщин с ПСМ и улучшить представления о собственном образе «Я», поднять самооценку и вернуть чувство привлекательности [455, 461–463].

Специальные препараты для лечения сексуальной дисфункции показаны при недостаточной лубрикации. Данные по силденафилу неубедительны и противоречивы [401]. Хотя получены данные высокого качества об эффективности психотерапии в лечении гипоактивного сексуального влечения и оргазмических расстройств у женщин [464], в литературе нет результатов исследований в группе больных с НДНМП.

По данным нейрофизиологических исследований, у женщин, у которых сохранилась точечная чувствительность кожи, иннервируемой сегментами Т11–L2, остается интактной психогенная регуляция тонуса сосудов генитальной области. Рефлекторная лубрикация и способность ощущать оргазм чаще сохраняются у женщин с ПСМ в случае сохранения крестцовой рефлекторной дуги (S2–S5). Это справедливо даже в том случае, когда не удается доказать, что сексуальная дисфункция является следствием повреждения определенной локализации и степени. У женщин, у которых отмечается полное нарушение крестцовых рефлексов, половое возбуждение и ощущение оргазма можно вызвать путем стимуляции эрогенных зон в областях, расположенных выше повреждения [465–467].

Сакральная нейромодуляция при нарушении функции НМП позволяет улучшить сексуальную функцию, хотя в литературе не опубликовано данных высокого качества [401].

Женщины с ПСМ выражают неудовлетворенность по поводу количества существующих центров реабилитации при сексуальной дисфункции и качества оказываемой в них помощи. Кроме того, они имеют меньший доступ к информации о сексуальной дисфункции, чем мужчины [465, 468, 469].

3.6.4. Женская фертильность

В литературе опубликовано недостаточно исследований по фертильности женщин с неврологическими расстройствами. Бесплодие отмечается более чем у трети больных эпилепсией (38%), а факторы риска включают прием нескольких противоэпилептических препаратов (трех и более), пожилой возраст и более низкий уровень образования [470].

Хотя считается, что репродуктивная способность женщин после ПСМ утрачивается лишь временно и объясняется прекращением менструаций на срок около 6 месяцев после травмы [471], в литературе не опубликовано исследований высокого качества. Около 70% сексуально активных женщин с ПСМ используют различные методы контрацепции, однако после травмы они реже применяют пероральные противозачаточные средства, чем до нее [472].

Риск осложнений во время беременности, потуг и родоразрешения у женщин с ПСМ выше, чем у здоровых женщин. Осложнения во время потуг и родоразрешения включают нарушение функции мочевого пузыря, спастичность, пролежни, анемию и автономную дисрефлексию [473–477]. Кроме того, женщинам с неврологическими расстройствами чаще проводят кесарево сечение и у них чаще рождаются дети с низкой массой тела [472, 475–477].

При автономной дисрефлексии во время потуг и родоразрешения рекомендуется эпидуральная анестезия, которая эффективна в большинстве случаев [478, 479].

На сегодняшний день в литературе практически нет данных относительно менопаузы у женщин после ПСМ [480]. Пациентки с РС, которые планируют беременность, должны согласовывать принимаемые препараты с лечащим врачом [481–483]. Для оптимизации репродуктивных показателей матери и течения РС ведение таких женщин проводится на индивидуальной основе [482–484].

3.6.4.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по женской сексуальности и фертильности

Резюме по данным литературы	**СР**
В литературе опубликованы ограниченные и противоречивые данные по специфическим препаратам для лечения женской сексуальной дисфункции	4
К настоящему времени проводилось небольшое число исследований по фертильности у женщин с неврологическими заболеваниями. Необходимо индивидуализировать лечение для оптимизации репродуктивных показателей и состояния здоровья	4

Рекомендации	**СР**
Для лечения нейрогенной сексуальной дисфункции у женщин не показана медикаментозная терапия	Сильная
У женщин с неврологическими заболеваниями лечение бесплодия, патологии беременности и родов требует многопрофильного подхода с учетом индивидуальных потребностей и предпочтений пациенток	Сильная

3.7. Наблюдение

3.7.1. Введение

НДНМП часто протекают нестабильно, причем состояние может существенно изменяться даже в течение относительно короткого периода. В данной связи необходимо динамическое наблюдение [138].

В зависимости от типа неврологической патологии и стабильности симптомов НДНМП интервал между первичным и контрольным обследованием может варьировать и во многих случаях не превышает 1–2 лет. В группе неврологических пациентов высокого риска этот интервал может быть намного короче. Общий анализ мочи следует выполнять только при наличии симптомов [485]. Больным группы высокого риска рекомендуется регулярно проводить ультразвуковое исследование для оценки состояния ВМП, примерно 1 раз в 6 месяцев [6, 486]. Физикальное исследование и анализы мочи проводятся ежегодно [6, 486]. У пациентов с РС высокие показатели шкалы Expanded

Disability Status Scale (EDSS) являются фактором риска нарушения функции ВМП [53]. Уродинамическое исследование показано при первичной диагностике и наблюдении. Его необходимо чаще повторять пациентам группы высокого риска [6, 486]. Кроме того, в качестве дополнительного фактора риска повреждения ВМП на УЗИ можно определять толщину стенки мочевого пузыря [48], хотя не достигнуто соглашения по безопасному пороговому значению [488]. В литературе плохо освещено использование реносцинтиграфии с DMSA для наблюдения нейроурологических пациентов [489]. Любые клинически значимые изменения требуют дополнительного обследования [6, 486]. К настоящему времени в литературе отсутствуют данные высокого качества по этому вопросу, и у неврологического больного каждую рекомендацию необходимо оценивать критически [138].

Учитывая повышение частоты выявления инвазивного рака мочевого пузыря, пациентам с нейрогенной дисфункцией требуется длительное наблюдение [490]. Точная частота выполнения цистоскопии с цитологическим исследованием или без него неизвестна, в случае наличия факторов риска, аналогичных таковым в общей популяции, необходимо более тщательное обследование [485].

Пациенты подросткового возраста с неврологической патологией могут выйти из-под наблюдения при переходе во взрослый возраст. Важное значение имеет стандартизация подходов во время этого перехода, чтобы обеспечить соответствующее наблюдение и специфическое лечение на протяжении взрослого возраста [491].

3.7.2. Резюме по данным литературы и рекомендации по наблюдению

Резюме по данным литературы	**СР**
Нейроурологические заболевания часто имеют нестабильное течение, и их симптомы могут значительно варьировать, вследствие чего требуется регулярное наблюдение	4

Рекомендации	СР
У пациентов высокого риска необходимо регулярно оценивать состояние ВМП	Сильная
У пациентов высокого риска необходимо ежегодно проводить физикальное исследование и анализы мочи	Сильная
Любые клинически значимые изменения требуют дополнительного обследования	Сильная
Уродинамическое исследование является обязательным исходным методом диагностики, а пациентам группы высокого риска его следует проводить на регулярной основе	Сильная

3.8. Заключение

НДНМП является полиморфной патологией, и зачастую перед выбором индивидуального лечения требуется проведение расширенного и специфичного диагностического поиска с учетом медицинского и физического состояния пациента и его ожиданий от будущего состояния. Уролог может выбирать различные методы лечения, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки. Вне зависимости от эффективности проводимого лечения пациентам требуется регулярное наблюдение на протяжении всей жизни.

Представленные рекомендации отражают мнение экспертов по вопросам классификации симптомов НДНМП и тому, как выбрать оптимальный вид лечения вместе с пациентом. При этом выборе всегда необходимо руководствоваться золотым правилом: при минимальной инвазивности метод должен быть максимально эффективен.

4. Литература (представлена в конце издания)

5. Конфликт интересов

Все члены группы по составлению клинических рекомендаций по нейроурологии предоставили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация хранится в базе данных Центрального офиса Европейской ассоциации урологов (ЕАУ). Данные рекомендации были созданы при финансовой поддержке ЕАУ. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. ЕАУ – некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций ЕАУ не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.

6. Информация по цитированию

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

Ссылка на полную версию рекомендаций оформляется следующим образом:
EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress, Amsterdam, the Netherlands, 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.

Если требуется издатель и/или местоположение:
EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/

Ссылки на отдельные рекомендации оформляются следующим образом:
Имена авторов. Название источника. Тип публикации. ISBN. Издатель и его местоположение, год.

Клинические рекомендации по сексуальной функции и репродуктивному здоровью

A. Salonia (председатель), C. Bettocchi, J. Carvalho, G. Corona, T.H. Jones, A. Kadioglu, J.I. Martinez-Salamanca, S. Minhas (вице-председатель), E.C. Serefoglu, P. Verze

Помощники в составлении рекомендаций: L. Boeri, P. Capogrosso, N.C. Çilesiz, A. Cocci, K. Dimitropoulos, M. Gül, G. Hatzichristodoulou, V. Modgil, U. Milenkovic, G. Russo, T. Tharakan

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование:

© Европейская ассоциация урологов, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ 9

1.1. Цель 9

1.2. Состав рабочей группы 9

1.3. Доступные публикации 9

1.4. История публикаций 9

2. МЕТОДЫ 9

2.1. Введение 9

2.2. Рецензирование 10

2.3. Будущие цели 10

3. МУЖСКОЙ ГИПОГОНАДИЗМ 10

3.1. Эпидемиология и распространенность мужского гипогонадизма 10

3.1.1. Строение тела и метаболический профиль 11

3.1.2. Метаболический синдром/сахарный диабет 2 типа 11

3.2. Физиология выработки тестостерона 11

3.2.1. Циркуляция и транспорт тестостерона 12

3.2.2. Рецептор к андрогенам 13

3.3. Роль тестостерона в сексуальной функции и репродуктивном здоровье у мужчин 13

3.3.1. Сексуальное развитие и созревание 13

3.3.2. Сексуальная функция 13

3.4. Классификация и причины мужского гипогонадизма 14

3.5. Возрастной андрогенный дефицит 16

3.5.1. Диагностика 17

3.5.2. Физикальное исследование 19

3.5.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике возрастного гипогонадизма 19

3.5.4. Рекомендации по скринингу пациентов с возрастным гипогонадизмом 20

3.6. Лечение возрастного андрогенного дефицита 20

3.6.1. Показания и противопоказания к лечению возрастного андрогенного дефицита 20

3.6.2. Эффективность заместительной гормональной терапии 21

3.6.2.1. Сексуальная дисфункция 21

3.6.2.2. Строение тела и метаболический профиль 21

3.6.2.3. Настроение и когнитивная функция 21

3.6.2.4. Костная ткань 22

3.6.2.5. Жизненная активность и физическая сила 22

3.6.2.6. Резюме по данным литературы и рекомендации по эффективности заместительной гормональной терапии 22

3.6.3. Выбор терапии 23
3.6.3.1. Факторы образа жизни 23
3.6.3.2. Лекарственная терапия 23
3.6.3.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по выбору терапии при возрастном гипогонадизме 28
3.7. Безопасность лечения гипогонадизма и наблюдение пациентов 28
3.7.1. Гипогонадизм и нарушение фертильности 28
3.7.2. Рак грудной железы 28
3.7.3. Симптомы нарушенного мочеиспускания/доброкачественная гиперплазия предстательной железы 28
3.7.4. Рак предстательной железы 29
3.7.5. Сердечно-сосудистые заболевания 29
3.7.5.1. Сердечная недостаточность 31
3.7.6. Эритроцитоз 31
3.7.7. Обструктивное апноэ во сне 31
3.7.8. Наблюдение 32
3.7.9. Резюме по данным литературы и рекомендации по факторам риска при заместительной гормональной терапии 33
4. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СЕКСУАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И НАРУШЕНИЙ МУЖСКОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ 33
4.1. Эректильная дисфункция 33
4.2. Преждевременная эякуляция 34
4.3. Другие расстройства эякуляции 34
4.3.1. Отсроченная эякуляция 34
4.3.2. Анэякуляция и аноргазмия 35
4.3.3. Ретроградная эякуляция 35
4.3.4. Болезненная эякуляция 35
4.3.5. Гематоспермия 35
4.4. Низкое сексуальное влечение 35
5. ЛЕЧЕНИЕ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ 45
5.1. Определение и классификация 45
5.2. Факторы риска 45
5.3. Патофизиология 47
5.3.1. Развитие эректильной дисфункции после радикальной простатэктомии, лучевой терапии и брахитерапии 48
5.3.2. Резюме по данным литературы по эпидемиологии/этиологии/патогенезу эректильной дисфункции 49
5.4. Диагностика (первичная) 50
5.4.1. Медицинский и сексуальный анамнез 50
5.4.2. Физикальное исследование 50
5.4.3. Лабораторная диагностика 50
5.4.4. Сердечно-сосудистая система и сексуальная активность: пациент группы риска 51
5.4.4.1. Группа низкого риска 52
5.4.4.2. Группа промежуточного или неопределенного риска 53
5.4.4.3. Группа высокого риска 53

5.5. Специализированные диагностические тесты 53
5.5.1. Ночная тумесценция и ригидность полового члена 53
5.5.2. Тест с интракавернозными инъекциями 53
5.5.3. Дуплексное УЗИ артерий полового члена 53
5.5.4. Артериография и динамическая инфузионная кавернозометрия или кавернозография 54
5.5.5. Оценка психического состояния и психосексуального статуса 54
5.5.6. Рекомендации по диагностике эректильной дисфункции 55
5.6. Лечение эректильной дисфункции 55
5.6.1. Обучение пациента – консультации и направление к специалистам 55
5.6.2. Варианты лечения 55
5.6.2.1. Пероральные лекарственные препараты 57
5.6.2.2. Топическое/внутриуретральное введение алпростадила 62
5.6.2.3. Ударно-волновая терапия 62
5.6.2.4. Психосексуальное консультирование и лечение 63
5.6.2.5. Гормональная терапия 63
5.6.2.6. Вакуумная терапия 63
5.6.2.7. Интракавернозные инъекции 63
5.6.2.8. Комбинированная терапия 64
5.6.2.9. Сосудистые операции 67
5.6.3. Клинические рекомендации по лечению ЭД 69
5.6.4. Наблюдение 70
6. РАССТРОЙСТВА ЭЯКУЛЯЦИИ 70
6.1. Введение 70
6.2. Преждевременная эякуляция 70
6.2.1. Эпидемиология 70
6.2.2. Патофизиология и факторы риска 70
6.2.3. Влияние ПЭ на качество жизни 71
6.2.4. Классификация 71
6.2.5. Диагностика ПЭ 72
6.2.5.1. Время интравагинальной задержки семяизвержения 72
6.2.5.2. Анкеты для оценки ПЭ 73
6.2.5.3. Физикальное исследование и методы диагностики 73
6.2.5.4. Рекомендации по диагностике ПЭ 73
6.2.6. Лечение 74
6.2.6.1. Психологические стратегии 74
6.2.6.2. Фармакотерапия 75
6.2.7. Резюме по данным литературы по лечению ПЭ 79
6.2.8. Рекомендации по лечению ПЭ 79
6.3. Поздняя или отсроченная эякуляция 79
6.3.1. Определение и классификация 79
6.3.2. Патофизиология и факторы риска 79
6.3.3. Диагностика и лечение 80
6.3.3.1. Психологические аспекты и терапия 80
6.3.3.2. Фармакотерапия 81

6.4. Анэякуляция 81
6.4.1. Определение и классификация 81
6.4.2. Патофизиология и факторы риска 81
6.4.3. Диагностика и лечение 81
6.5. Болезненная эякуляция 82
6.5.1. Определение и классификация 82
6.5.2. Патофизиология и факторы риска 82
6.5.3. Диагностика и лечение 82
6.5.3.1. Хирургическое лечение 82
6.6. Ретроградная эякуляция 82
6.6.1. Определение и классификация 82
6.6.2. Патофизиология и факторы риска 82
6.6.3. Лечение 83
6.6.3.1. Фармакологические методы 83
6.6.3.2 Лечение бесплодия 83
6.7. Аноргазмия 84
6.7.1. Определение и классификация 84
6.7.2. Патофизиология и факторы риска 84
6.7.3.2. Фармакотерапия 85
6.7.3.3. Лечение бесплодия 85
6.7.3. Лечение 84
6.7.3.1. Психосексуальные/поведенческие стратегии 84
6.8. Гематоспермия 85
6.8.1. Определение и классификация 85
6.8.2. Патофизиология и факторы риска 85
6.8.3. Диагностика 85
6.8.4. Лечение 86
6.9. Рекомендации по лечению рецидивирующей гематоспермии 87
7. НИЗКОЕ СЕКСУАЛЬНОЕ ВЛЕЧЕНИЕ И ГИПОАКТИВНОЕ МУЖСКОЕ СЕКСУАЛЬНОЕ РАССТРОЙСТВО 88
7.1. Определение и классификация 88
7.2. Патофизиология и факторы риска 88
7.2.1. Психологические аспекты 88
7.2.2. Биологические аспекты 88
7.2.3. Факторы риска 89
7.3. Диагностика 89
7.3.1. Опросники 89
7.3.2. Физикальное исследование и диагностика 89
7.4. Лечение 89
7.4.1. Психологическая терапия 89
7.4.2. Фармакотерапия 90
7.5. Рекомендации по лечению низкого сексуального влечения 90

8. ИСКРИВЛЕНИЕ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА 90

8.1. Врожденное искривление полового члена 90
8.1.1 Эпидемиология/этиология/патогенез 90
8.1.2. Диагностика 91
8.1.3. Лечение 91
8.1.4. Резюме по данным литературы по врожденному искривлению полового члена 91
8.1.5. Рекомендации по врожденному искривлению полового члена 91

8.2. Болезнь Пейрони 91
8.2.1. Эпидемиология, этиология и патогенез 91
8.2.1.1 Эпидемиология 91
8.2.1.2. Этиология 91
8.2.1.3. Факторы риска 93
8.2.1.4. Патогенез 94
8.2.1.5. Резюме по данным литературы по эпидемиологии/этиологии/патогенезу болезни Пейрони 94
8.2.2. Диагностика 94
8.2.2.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике болезни Пейрони 95
8.2.2.2. Рекомендации по диагностике болезни Пейрони 95
8.2.2.3. Лечебный алгоритм 108
8.2.3. Лечение болезни Пейрони 95
8.2.3.1. Консервативное лечение 95
8.2.3.2. Хирургическое лечение 102

9. МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ 110

9.1. Определение и классификация 110

9.2. Эпидемиология/этиология/патогенез/факторы риска 110
9.2.1. Введение 110
9.2.2. Рекомендации по эпидемиологии и этиологии 111

9.3. Диагностика 111
9.3.1. Медицинский/репродуктивный анамнез и физикальное исследование 111
9.3.1.1. Медицинский и репродуктивный анамнез 111
9.3.1.2. Физикальное исследование 111
9.3.2. Анализ эякулята 112
9.3.3. Определение индекса фрагментации ДНК сперматозоидов 113
9.3.4. Определение уровня гормонов 113
9.3.5. Генетическое тестирование 114
9.3.5.1. Хромосомные аномалии 114
9.3.5.2. Мутации при муковисцидозе 115
9.3.5.3. Микроделеции Y-хромосомы: частичная и полная 116
9.3.5.4. Аномалии половой хромосомы 118
9.3.5.5. Оценка окислительного стресса 118
9.3.5.6. Результаты ВРТ и отдаленное влияние на здоровье мужчины и детей 118
9.3.6. Методы визуализации при мужском бесплодии 119
9.3.6.1. Опухоли яичка 119
9.3.6.2. Варикоцеле 120
9.3.6.3. Трансректальное ультразвуковое исследование 120
9.3.7. Рекомендации по диагностике мужского бесплодия 120

9.4. Отдельные состояния и клинически значимые заболевания 121
9.4.1. Крипторхизм 121
9.4.1.1. Классификация 121
9.4.1.1. Этиология и патогенез 122
9.4.1.2. Лечение крипторхизма 122

9.4.1.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по крипторхизму 123
9.4.2. Герминогенные опухоли и мужское бесплодие 123
9.4.2.1. ГОЯ и репродуктивная функция 124
9.4.2.2. Микрокальцинаты яичка 125
9.4.2.3. Рекомендации по герминогенным опухолям яичка и микрокальцинатам яичка 126
9.4.3. Варикоцеле 126
9.4.3.1. Классификация 126
9.4.3.2. Диагностика 126
9.4.3.3. Основные положения 127
9.4.3.4. Лечение 128
9.4.3.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по варикоцеле 130
9.4.4. Инфекции мужских добавочных половых желез и бесплодие 130
9.4.4.1. Введение 130
9.4.4.2. Диагностика 130
9.4.4.3. Эпididимит 132
9.4.4.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по инфекциям мужских половых желез 132
9.5. Неинвазивное лечение мужского бесплодия 133
9.5.1. Идиопатическое мужское бесплодие и ОАТ-синдром 133
9.5.2. Эмпирическое лечение 133
9.5.2.1. Изменение образа жизни 133
9.5.2.2. Терапия антиоксидантами 133
9.5.2.3. Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов 134
9.5.2.4. Ингибиторы ароматазы 134
9.5.3. Гормональная терапия 135
9.5.3.1. Гонадотропины 135
9.5.3.2. Вторичный гипогонадизм 135
9.5.3.3. Первичный гипогонадизм 136
9.5.3.4. Идиопатическое мужское бесплодие 136
9.5.3.5. Прием анаболических стероидов 136
9.5.3.6. Рекомендации по гормональному лечению мужского бесплодия 136
9.6. Инвазивное лечение мужского бесплодия 137
9.6.1. Обструктивная азооспермия 137
9.6.1.1 Классификация обструктивной азооспермии 137
9.6.1.2. Диагностика 138
9.6.1.3. Лечение 139
9.6.1.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по ОА 140
9.6.2. Необструктивная азооспермия 140
9.6.2.1. Диагностика необструктивной азооспермии 140
9.6.2.2. Хирургическое лечение необструктивной азооспермии 141
9.6.2.3. Показания и техника выделения сперматозоидов 141
9.6.2.4. Рекомендации по необструктивной азооспермии 144

9.7. Вспомогательные репродуктивные технологии 144
9.7.1. Типы 144
9.7.1.1. Внутриматочная инсеминация 145
9.7.1.2. Экстракорпоральное оплодотворение 145
9.7.1.3. Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида 145
9.7.1.4. Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида после селекции по морфологическим критериям 147
9.7.1.5. Техника ПИКСИ: отбор на основе генетической зрелости сперматозоидов 148
9.7.1.6. Магнитно-активированная сортировка клеток (MACS) 148
9.7.2. Безопасность 148

10. ОТДАЛЕННОЕ ВЛИЯНИЕ, ПАЦИЕНТЫ, ПЕРЕЖИВШИЕ РАК, И МУЖСКОЕ ЗДОРОВЬЕ 149

11. ЛИТЕРАТУРА (представлена в конце издания) 150

12. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ 150

13. ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ 150

1. Введение

1.1. Цель

Цель настоящих клинических рекомендаций Европейской ассоциации урологов – представить полноценный обзор сексуальной функции и репродуктивного здоровья у взрослых мужчин. Данные рекомендации объединяют опубликованные ранее по отдельности разделы по мужской сексуальной дисфункции, мужскому бесплодию и мужскому гипогонадизму.

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

1.2. Состав рабочей группы

Рабочая группа ЕАУ по сексуальному и репродуктивному здоровью состоит из многопрофильной команды экспертов, включая урологов, эндокринологов и психологов. Все эксперты, которые принимали участие в создании документа, направили заявление о возможном конфликте интересов, которое можно посмотреть на сайте ЕАУ: http://www.uroweb.org/guideline/sexualandreproductivehealth/.

1.3. Доступные публикации

Доступны краткие рекомендации как в печатном виде, так и в различных версиях для мобильных устройств на базе iOS и Android, в которых представлены основные данные из рекомендаций по мужскому гипогонадизму. Это сокращенные версии, которые требуют обращения к полному тексту рекомендаций. Все документы доступны на сайте ЕАУ, который также включает подборку статей и переводы, выполненные национальными урологическими ассоциациями: http://www.uroweb.org/guideline/sexualandreproductivehealth/.

1.4. История публикаций

Настоящие рекомендации включают в значительной степени обновленные по сравнению с 2018 г. разделы по мужской сексуальной дисфункции, мужскому бесплодию и мужскому гипогонадизму, а также ряд новых разделов. В ближайшие годы будут добавлены дополнительные разделы по приапизму, мужской контрацепции и вазэктомии, которые входили в рекомендации 2018 г.

2. Методы

2.1. Введение

В клинических рекомендациях 2020 г. по сексуальной функции и репродуктивному здоровью посредством структурированного литературного поиска найдены, сопоставлены и оценены новые и клинически значимые данные. Рабочая группа провела обширный поиск литературы, охватывающий все аспекты рекомендаций. Поиск был ограничен только исследованиями на английском языке и проводился в базе данных Medline, EMBASE и библиотеке Кохрана за период с 2013 по 2018 г. Подробная поисковая стратегия опубликована по адресу: http://www.uroweb.org/guideline/sexualandreproductivehealth/.

Для каждой рекомендации в онлайн-режиме заполняется форма для определения силы с учетом ряда основных элементов, на основании модифицированной методологии GRADE [1, 2]. Сила рекомендаций определяется с учетом следующих основных элементов:

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

Эти элементы стали основой, которую рабочая группа использует для определения силы каждой рекомендации. Она в свою очередь описана терминами «сильная» или «слабая» [4]. Сила каждой рекомендации определяется балансом между желательными и нежелательными последствиями альтернативных стратегий, качеством данных (включая точность критериев) и природой и вариабельностью ценностей и предпочтений пациентов. С целью консультирования таблицы опубликованы онлайн.

Дополнительную информацию по методологии можно найти в общем разделе «Методология» настоящего печатного издания или в онлайн-версии на сайте ЕАУ: http://www.uroweb.org/guideline/. По указанному адресу также можно просмотреть список ассоциаций, которые оказали поддержку в составлении рекомендаций ЕАУ.

2.2. Рецензирование

Рекомендации по сексуальной функции и репродуктивному здоровью были прорецензированы перед публикацией. Это непрерывный процесс, который будет продолжаться в течение следующего года, чтобы рекомендации были структурированными.

2.3. Будущие цели

В рекомендации по сексуальной функции и репродуктивному здоровью 2021 г. будут включены результаты проводимых в настоящее время и новых систематических обзоров. В настоящее время проводятся следующие систематические обзоры:

- какова эффективность нехирургического лечения ишемического приапизма у пациента с серповидно-клеточной анемией;
- какова эффективность нехирургического лечения приапизма у пациентов без серповидно-клеточной анемии.

3. Мужской гипогонадизм

3.1. Эпидемиология и распространенность мужского гипогонадизма

Определение: мужской гипогонадизм – это состояние, связанное со снижением функциональной активности яичек, выработки андрогенов и/или нарушением сперматогенеза [5]. Мужской гипогонадизм развивается в результате нарушения функции яичек или неадекватной стимуляции яичек по гипоталамо-гипофизарной оси. Также описан ряд врожденных и приобретенных заболеваний, оказывающих негативное влияние на действие андрогенов [5]. Гипогонадизм может отрицательно сказываться на функции различных органов и приводить к снижению качества жизни [6]. Возрастной андрогенный дефицит (ВАД) представляет собой клиническое состояние у стареющих мужчин, которое, согласно определению, включает стойкие и специфические симптомы и биохимические признаки дефицита тестостерона [5, 7]. ВАД часто диагностируется у пациентов, не имеющих классических причин гипогонадизма. Его распространенность увеличивается с возрастом, и, как правило, ВАД развивается у мужчин старше 40 лет.

Мужской гипогонадизм также называют дефицитом тестостерона. Рабочая группа пришла к соглашению использовать термин «мужской гипогонадизм», который лучше отражает и объясняет патофизиологию состояния. Кроме того, рабочая группа продолжит использовать термин «заместительная гормональная терапия (ЗГТ)» для описания терапии препаратами тестостерона. В настоящих рекомендациях обсуждается лечение гипогонадизма у взрослых мужчин, также называемого ВАД. Кроме того, описаны некоторые аспекты врожденного или препубертатного гипогонадизма.

Распространенность гипогонадизма повышается с возрастом. Основными причинами являются центральное ожирение, сопутствующие заболевания (сахарный диабет) и плохое состояние здоровья [8]. У здоровых мужчин уровень тестостерона с возрастом постепенно снижается, но в незначительной степени; у мужчин младше 80 лет лишь небольшой процент случаев гипогонадизма связан с возрастом [8]. У пациентов в возрасте 40–79 лет частота симптоматического гипогонадизма варьирует от 2,1 до 5,7% [9–11]. Распространенность гипогонадизма составляет от 11,7 до 12,3 случая на 1000 человек в год [9, 12].

Гипогонадизм встречается чаще в отдельных группах, включая пациентов с сахарным диабетом 2 типа, метаболическим синдромом, ожирением, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), хронической обструктивной болезнью легких, заболеваниями почек и злокачественными опухолями [11]. Низкий уровень тестостерона часто встречается у мужчин с сахарным диабетом 2 типа [13], у них описана высокая распространенность гипогонадизма (42%) [14].

Синдром Клайнфельтера представляет собой трисомию, связанную с кариотипом 47,XXY, и является основной генетической причиной первичного (гипергонадотропного) гипогонадизма. Распространенность синдрома Клайнфельтера составляет от 1 на 500 до 1 на 5000 рожденных живых мальчиков [15–17]. Прижизненный диагноз синдрома Клайнфельтера устанавливается менее чем в 50% случаев [18].

3.1.1. Строение тела и метаболический профиль

Уровень тестостерона у мужчин с ожирением часто снижен. При мужском гипогонадизме пропорция жировой ткани увеличивается, а мышечной массы – уменьшается по сравнению с мужчинами с нормальным уровнем тестостерона [19]. Низкий уровень тестостерона в значительной степени связан с увеличением массы висцерального жира, а также приводит к отложению жировой ткани в печени и мышцах и способствует развитию атеросклероза [19]. Согласно исследованиям *in vitro*, при гипогонадизме нарушен захват глюкозы и триглицеридов в подкожной жировой клетчатке [19], что в свою очередь усиливает их захват в эктопических областях, описанных выше.

ЗГТ приводит к снижению пропорции жировой ткани и увеличению сухой мышечной массы [20]. По данным реестровых исследований, на фоне ЗГТ в течение 8 лет (в/м инъекции тестостерона ундеканоата длительного действия) происходит постепенное, но выраженное снижение массы и окружности талии [21]. Тестостерон также способствует уменьшению содержания жира в печени и мышцах [19].

3.1.2. Метаболический синдром/сахарный диабет 2 типа

Метаболический синдром включает несколько специфических компонентов, таких как увеличение окружности талии, дислипидемия, артериальная гипертензия и нарушение толерантности к глюкозе. Гипогонадизм связан с ожирением по центральному типу, гипергликемией, инсулинорезистентностью и дислипидемией (низкий уровень холестерина высокой плотности, повышенный уровень общего холестерина, холестерина низкой плотности и триглицеридов), артериальной гипертензией и предрасположенностью к сахарному диабету 2 типа, которые являются компонентами метаболического синдрома [22].

В ряде рандомизированных исследований показано, что ЗГТ способствует уменьшению инсулинорезистентности, гипергликемии, уровня общего холестерина и холестерина низкой плотности [23–27]. Кроме того, по данным рандомизированных и реестровых исследований, ЗГТ у пациентов с сахарным диабетом и гипогонадизмом улучшает гликемический контроль, хотя в других рандомизированных исследованиях и метаанализах не получено убедительных данных [24, 28, 29].

В реестровом исследовании показано, что ЗГТ может приводить к ремиссии сахарного диабета 2 типа [28].

На фоне ЗГТ уровень холестерина высокой плотности может снижаться, повышаться или оставаться неизменным. ЗГТ у пациентов с метаболическим синдромом и низким уровнем тестостерона снижает смертность по сравнению с контрольной группой [30, 31], хотя в литературе не представлено убедительных данных.

У мужчин с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа часто встречается эректильная дисфункция (ЭД; до 70% случаев). ЭД имеет многофакторную этиологию, и у 30% пациентов выявляется дефицит тестостерона. По данным ряда исследований, при сахарном диабете 2 типа это справедливо только в случае выраженного снижения уровня тестостерона (< 8 ммоль/л (2,31 нг/мл)) [32]. С патофизиологической точки зрения данный факт объясняется тем, что ЭД преимущественно связана с сосудистыми и неврологическими нарушениями и редко развивается у мужчин без диагностированных сосудистых заболеваний. По этой причине всем пациентам с ЭД необходимо исключать метаболический синдром. Кроме того, мужчинам с ЭД и сахарным диабетом можно предлагать определение уровня тестостерона.

В рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях показано положительное влияние ЗГТ у мужчин с сахарным диабетом на сексуальное влечение и удовлетворенность, без улучшения эректильной функции [24, 32]. На эффективность ЗГТ в режиме монотерапии в этой группе пациентов может влиять большое количество сопутствующих заболеваний.

3.2. Физиология выработки тестостерона

Гипофиз регулирует активность яичек посредством секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ), который влияет на выработку тестостерона в клетках Лейдига, и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), преимущественно контролирующего сперматогенез в семенных канальцах [33, 34]. Выработка и секреция гонадотропинов стимулируются гипоталамическим гонадотропин-рилизинг-

фактором (ГНРГ) и ингибируется по механизму отрицательной обратной связи при воздействии половых гормонов и ингибина В на центральные структуры (рис. 1) [33, 34]. Секреция ГНРГ имеет пульсирующий характер, и вещества, вырабатываемые другими гипоталамическими нейронами, включая кортикотропин-рилизинг-гормон и β-эндорфин, оказывают на нее отрицательное влияние [33, 34]. Напротив, нейроны, синтезирующие кисспептин-1 (Kiss-1), нейрокинин В или тахикинин-3, стимулируют выработку ГнРГ. Наконец, лептин принимает участие в активации сигнального пути Kiss-1 [35]. В норме в яичках находится около 25 мг тестостерона, а в сутки вырабатывается около 5–10 мг тестостерона [33, 34]. В яичках также вырабатываются в меньших количествах другие андрогены, например андростендион и дигидротестостерон (ДГТ). Кроме того, небольшое количество экстрагонадного тестостерона образуется из циркулирующего слабого предшественника надпочечниковых андрогенов дегидроэпиандростерона (ДГЭА), хотя его вклад у мужчин незначителен [36, 37]. В физиологических условиях на синтез ДГТ приходится около 6–8% метаболизма тестостерона, и отношение уровня тестостерона к ДГТ в плазме составляет около 20:1 [33, 34]. Наконец, тестостерон и его предшественник, Δ4-андростендион, могут подвергаться ароматизации под действием P450 ароматазы в другие биологически активные метаболиты, такие как эстрон (E1) и 17-β-эстрадиол (E2). В сутки вырабатывается около 45 мкг данных веществ [33, 34]. Кроме того, клетки Лейдига могут также напрямую вырабатывать и выделять в кровоток небольшое количество эстрогенов (ежедневно около 5–10 мкг, что составляет до 20% от циркулирующего уровня эстрогенов) [38].

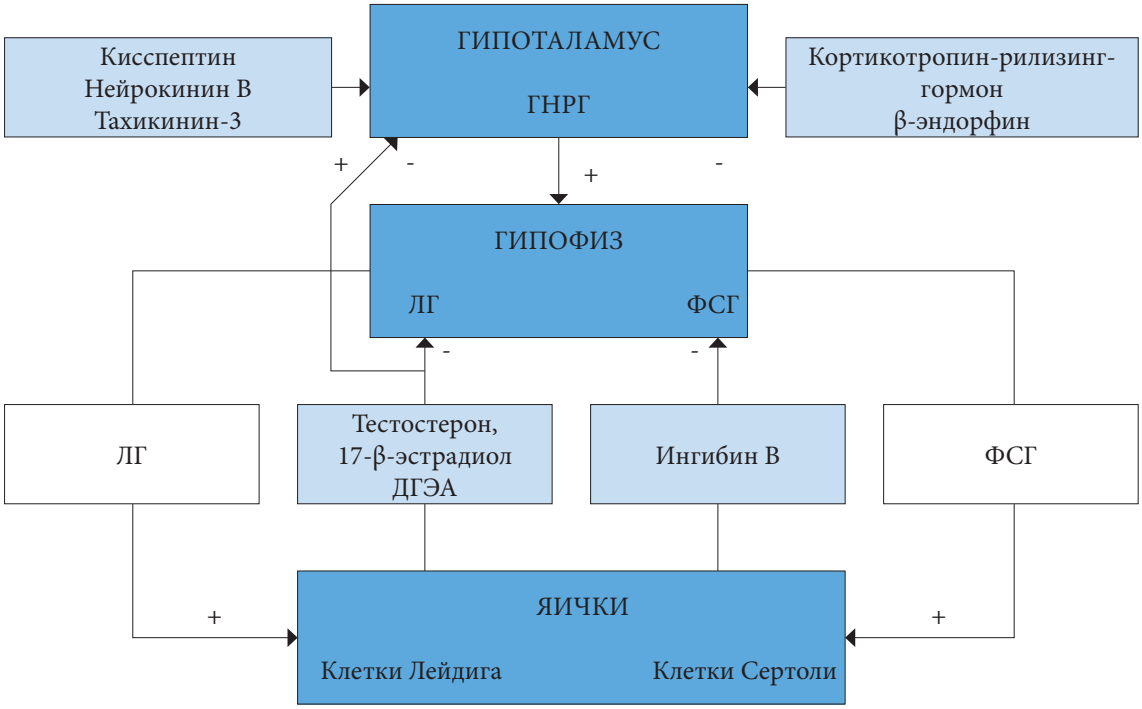


Рис. 1. Физиология выработки тестостерона

3.2.1. Циркуляция и транспорт тестостерона

В норме у мужчин 60–70% циркулирующего тестостерона связано с высокоаффинным белком – гормоном, связывающим половые гормоны (ГСПГ). Данный белок вырабатывается в печени и препятствует биологической активности связанной фракции тестостерона. Остальной тестостерон находится в низкоаффинных местах связывания большой вместимости (альбумин, α-1 кислый гликопротеин и кортикостероид-связывающий протеин), и только 1–2% тестостерона не связано с белками [39]. Считается, что тестостерон, связанный с низкоаффинными белками, может легко диссоциировать в капиллярном ложе многих органов, составляя вместе со свободным тестостероном так называемый биодоступный тестостерон [39]. Важно понимать, что при некоторых патологиях и старении уровень ГСПГ может меняться, что влияет на общий уровень циркулирующего тестостерона (табл. 1). По этой причине, если не учитывать данные факторы, можно неправильно оценить гормональный фон у мужчин, поэтому по показаниям (см. табл. 1) необходимо определять уровень ГСПГ и рассчитывать уровень свободного тестостерона.

Таблица 1. Основные факторы, связанные с повышением или снижением уровня ГСПГ

Факторы, повышающие уровень ГСПГ	Лекарственные препараты: противосудорожные, эстрогены, гормоны щитовидной железы Гипертиреоз Заболевания печени Старение Курение СПИД/ВИЧ
Факторы, снижающие уровень ГСПГ	Лекарственные препараты: гормон роста, глюкокортикоиды, тестостерон, анаболические андрогенные стероиды Гипотиреоз Ожирение Акромегалия [40] Болезнь Кушинга Инсулинорезистентность (метаболический синдром/сахарный диабет 2 типа) Неалкогольная жировая болезнь печени Нефротический синдром

3.2.2. Рецептор к андрогенам

Тестостерон и ДГЭА оказывают свое биологическое действие посредством активации специфических ядерных рецепторов. Ген андрогеновых рецепторов расположен на X-хромосоме (Xq11-12) и кодируется 8 экзонами [41]. Экзон 1 включает две полиморфные тринуклеотидные последовательности, кодирующие полиглутаминовый (CAG) и полиглициновый (GGN) участки N-концевого трансактивационного домена белка. Установлено, что активность рецептора андрогенов имеет обратно пропорциональную зависимость с длиной CAG-повтора [41]. Специфическая роль числа CAG-повтора в андрогеновых рецепторах в развитии симптомов гипогонадизма или клинических проявлений дефицита тестостерона до конца не определена [42, 43]. В рандомизированных исследованиях показано, что длина CAG-повтора положительно связана с изменением уровня инсулина, триглицеридов натощак и диастолическим артериальным давлением. Следовательно, чем более чувствителен андрогеновый рецептор, тем выше польза ЗГТ [44].

3.3. Роль тестостерона в сексуальной функции и репродуктивном здоровье у мужчин

3.3.1. Сексуальное развитие и созревание

Выработка тестостерона в яичках плода начинается с 8-й по 9-ю неделю гестации после экспрессии гена SRY (Sex-determining Region Y), который регулирует организацию недифференцированного генитального гребня в яичках [45]. В течение первого триместра яички определяют вирилизацию внутренних и наружных половых органов посредством стимуляции секреции андрогенов клетками Лейдига под действием плацентарного хорионического гонадотропина человека (ХГЧ). Во внутриутробном периоде тестостерон в основном контролирует дифференциацию внутренних половых органов и опущение яичек (регрессию связки, направляющей яичко), а ДГЭА в основном участвует в развитии наружных половых органов [46]. В пубертатном периоде происходит реактивация гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, которая обеспечивает развитие вторичных половых признаков, созревание сперматогенеза и, наряду с вкладом в другие гормональные оси, завершение подросткового скачка роста [5, 47]. В клинических моделях дефицита ароматазы и нечувствительности рецептора эстрогенов показано, что превращение тестостерона в эстрадиол необходимо для закрытия эпифизов и остановки роста [48].

3.3.2. Сексуальная функция

Тестостерон участвует в регуляции всех этапов мужского сексуального ответа. Из всех аспектов мужского сексуального поведения сильнее всего зависят от тестостерона сексуальные мысли и мотивация [20]. В популяционном исследовании European Male Aging Study (EMAS), включавшем более 3400 мужчин в возрасте 40–80 лет из 8 европейских стран, показано, что симптомы сексуальной дисфункции и, в частности, нарушение сексуального влечения, ЭД и снижение частоты утренних эрекций являются наиболее специфическими симптомами возрастного снижения уровня тестостерона [10]. Аналогичные данные получены у пациентов, обращающихся по поводу сексуальной дисфункции [49]. Соответственно рецептор андрогенов экспрессируется в нескольких областях головного мозга, включая миндалину, медиальную преоптическую область, паравентрикулярное ядро гипоталамуса и периакведуктальное серое вещество [49, 50]. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что тестостерон играет важнейшую роль в регуляции функции полового члена. В частности, тестостерон контролирует структурную целостность, необходимую для эрекции, а также активность

ряда ферментов в кавернозных телах, включая положительное влияние на синтез оксида азота (NO) и отрицательное влияние на активность сигнального пути гомологов гена Ras, члена семейства A/Rho-ассоциированной киназы (RhoA/ROCK) [49, 51]. Тестостерон также участвует в ответе на адренергическую стимуляцию полового члена и функционировании гладких мышц кавернозных тел [49, 51]. Наконец, хотя несколько авторов предположили положительную роль тестостерона в регуляции экспрессии и активности ФДЭ-5 в ткани полового члена, в других публикациях показано превалирующее ингибирующее влияние эстрогенов на данный сигнальный путь [49, 52].

В небольшом числе публикаций подтверждена возможная роль тестостерона, воздействующего на центральном и периферическом уровнях, в регуляции процесса эякуляции. Андрогеновые рецепторы экспрессируются в нескольких областях спинного мозга и супраспинальных центрах, участвующих в контроле над эякуляторным рефлексом [53]. Кроме того, в мужском половом тракте имеется сигнальный путь NO-синтазы, а также RhoA/ROCK, которые модулируются тестостероном [53].

3.4. Классификация и причины мужского гипогонадизма

Мужской гипогонадизм можно классифицировать по этиологии на первичный, развивающийся вследствие тестикулярной дисфункции, и вторичный, связанный с нарушением функции гипофиза или гипоталамуса (табл. 2).

Первичный гипогонадизм также называют гипергонадотропным гипогонадизмом, поскольку гипофиз пытается компенсировать нарушение функции яичек путем увеличения центральной стимуляции. Напротив, при вторичном гипогонадизме отсутствует адекватная стимуляция яичек гонадотропинами, что приводит к гипогонадотропному гипогонадизму, как правило, с непропорционально нормальным или сниженным уровнем гонадотропинов [5, 34]. Также описана компенсированная субклиническая форма гипогонадизма, характеризующаяся нормальным уровнем тестостерона и повышенным уровнем ЛГ [54]; ее клиническое значение не определено [54, 55]. Наконец, гипогонадизм может быть связан с различными состояниями, приводящими к снижению/отсутствию чувствительности к тестостерону и его метаболитам (табл. 2) [5, 34]. Данная классификация, на основании этиологии гипогонадизма, позволяет врачу правильно подбирать варианты лечения. У пациентов с вторичным гипогонадизмом при адекватной терапии теоретически можно добиться восстановления фертильности и нормализации уровня тестостерона, а при первичном гипогонадизме показана только ЗГТ, которая окажет негативное влияние на фертильность вследствие супрессии гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (табл. 2) [5, 34].

В 2017 г. Grossmann и Matsumoto предложили новую классификацию мужского гипогонадизма у взрослых для дифференциации функционального и органического гипогонадизма [56]. Органический гипогонадизм характеризуется наличием подтвержденной патологии, влияющей на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось. В таких случаях показана стандартная терапия (гонадотропины или ЗГТ). Напротив, при функциональном гипогонадизме отсутствуют органические нарушения, влияющие на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, и таким пациентам требуется коррекция или устранение сопутствующей патологии. Настоящие рекомендации основаны на валидированной международной классификации мужского гипогонадизма у взрослых.

Таблица 2. Классификация мужского гипогонадизма

Первичный гипогонадизм (гипергонадотропный гипогонадизм)	
Врожденная патология или аномалии развития	
Частые причины	**Редкие причины**
Синдром Клайнфельтера	• Редкие хромосомные аномалии: –мужские синдромы XX –синдром 47,XYY –синдром 48,XXYY • Трисомия по 21-й хромосоме (синдром Дауна) • Синдром Нунана • Аутосомные транслокации1 • Дефекты биосинтеза тестостерона • Врожденная гиперплазия надпочечников (эктопическая надпочечниковая ткань в яичках; TART-опухоли) • Нарушение полового развития (дисгенезия гонад) • Мутации гена рецептора ЛГ • Миотоническая дистрофия (включая типы I и II) • Нескорректированный крипторхизм (включая мутации INSL3 и LGR8) • Врожденная двусторонняя анорхия • Серповидно-клеточная анемия • Адренолейкодистрофия

Приобретенные заболевания	
Лекарственно-индуцированный	**Очаговая патология**
• Химиотерапевтические препараты –Алкилирующие препараты • Метотрексат –Ингибиторы синтеза тестостерона –Кетоконазол –Аминоглутетимид –Митотан –Метирапон	• Двусторонняя хирургическая кастрация или травма • Облучение яичек • Орхит (включая паротит) • Аутоиммунная недостаточность яичка • Перекрут яичка • Алкоголь/цирроз –Токсины окружающей среды
Системные заболевания/состояния с поражением гипоталамуса/гипофиза	
• Хронические системные заболевания* • Хроническая органная недостаточность* • Избыток глюкокортикоидов (синдром Кушинга)* • Старение* • ВИЧ	• Злокачественные опухоли: –лимфома –рак яичка • Повреждение спинного мозга • Васкулит • Инфильтративные заболевания (амилоидоз, лейкемия)
Вторичный гипогонадизм (гипогонадотропный гипогонадизм)	
Врожденные нарушения или аномалии развития	
Частые причины	**Редкие причины**
• Гемохроматоз*	• Комбинированная недостаточность гормонов гипофиза • Идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм (ИГГ) с вариантами: –ИГГ с нормосмией –синдром Каллмана –изолированные мутации гена ЛГ-β –синдром Прадера–Вилли
Приобретенные нарушения	
Лекарственно-индуцированный	**Очаговая патология**
• Эстрогены • Тестостерон или андрогенные анаболические стероиды • Прогестогены (включая ципротерона ацетат) • Лекарства, вызывающие гиперпролактинемию: –опиаты –аналоги или антагонисты ГнРГ –глюкокортикоиды	• Травматическое повреждение головного мозга • Опухоли гипофиза (микро/макроаденомы) • Опухоли гипоталамуса • Заболевания стебля гипофиза • Ятрогенные: –гипофизэктомия –лучевая терапия на область гипофиза или головы • Воспалительные и инфекционные заболевания: –лимфоцитарный гипофизит –инфекции гипофиза –гранулематозные заболевания –саркоидоз –гранулематоз Вегенера –другие гранулематозы –энцефалит • Гистиоцитоз Лангерганса • Гиперпролактинемия вследствие очаговой патологии (образования гипоталамуса или гипофиза)
Системные заболевания/состояния, влияющие на гипоталамус или гипофиз	
• Хронические системные заболевания* • Метаболические заболевания • ВИЧ-инфекция • Хроническая органная недостаточность • Хронический воспалительный артрит • Избыток глюкокортикоидов (синдром Кушинга)* • Расстройства питания* • Упражнения на выносливость • Острые или критические заболевания • Старение*	• Повреждение спинного мозга • Перегрузка железом у трансфузионно-зависимых больных (β-талассемия)

Резистентность к андрогенам/снижение биологической активности тестостерона	
Врожденная патология или нарушение развития	
• Дефицит ароматазы • Болезни Кеннеди (спинальная и бульбарная мышечная атрофия) и другие изменения длины CAG-повторов • Частичная или полная нечувствительность к андрогенам • Дефицит 5α-редуктазы II типа Приобретенные нарушения	Лекарственно-индуцированные
Очаговая патология • - Лекарственно-индуцированная блокада рецептора к андрогенам: –стероидные антиандрогены –ципротерона ацетат –спиронолактон –нестероидные антиандрогены –флутамид –бикалутамид –нилутамид • Лекарственно-индуцированная блокада активности 5α-редуктазы: –финастерид –дутастерид • Лекарственно-индуцированная блокада эстрогеновых рецепторов: –кломифен –тамоксифен –ралоксифен • Лекарственно-индуцированная блокада активности ароматазы: –летрозол –анастрозол –экземестан –повышенный уровень ГСПГ	Целиакия

** Состояния, воздействующие на уровень центральных и периферических гормонов и приводящие к первичному или вторичному гипогонадизму.*

[1] Различные аутосомные транслокации в редких случаях могут вызывать гипогонадизм и бесплодие.

3.5. Возрастной андрогенный дефицит

Выработка тестостерона уменьшается с возрастом. В исследовании EMAS описано снижение уровня общего тестостерона на 0,4% в год (логарифмическая зависимость уровня гормонов и возраста), а уровня свободного тестостерона – на 1,3% в год [8].

Для описания данного феномена при выявлении гипогонадизма во взрослом возрасте часто используется термин «ВАД». В литературе представлены данные, что различные заболевания и хроническая патология могут влиять на функцию гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, приводя к развитию первичного гипогонадизма или, чаще всего, вторичного гипогонадизма во взрослом возрасте, таким образом значительно изменяя физиологическое снижение уровня тестостерона, связанное с возрастом. Объединив данные из трех различных волн популяционного обсервационного исследования Massachusetts Male Aging Study (MMAS), включавшего 1709 мужчин в возрасте 40–70 лет, Mohr и соавт. [57] показали, что сопутствующие заболевания и ожирение приводят к снижению, а курение связано с тенденцией к повышению уровня общего, свободного и биодоступного тестостерона. Эти результаты подтверждены в исследовании EMAS [8, 55]. На основании литературных данных недавно введена концепция функционального и органического гипогонадизма [56]. Диагноз функционального гипогонадизма основан на исключении классической (органической) этиологии. Основные причины функционального гипогонадизма включают ожирение, сопутствующие заболевания и старение, причем большинство случаев приходится на первые два фактора. Выброс провоспалительных цитокинов при хроническом воспалении и адипоцитокинов и эстрадиола при ожирении может подавлять гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось. Роль возра-

ста у мужчин младше 80 лет считается относительно небольшой [56]. Учитывая функциональный характер подавления гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и потенциальную обратимость симптомов на фоне эмпирических мероприятий, таких как снижение веса, необходимость ЗГТ остается под вопросом [56].

3.5.1. Диагностика

Фенотип пациента с гипогонадизмом не зависит от этиологии состояния, но чаще определяется возрастом начала гипогонадизма. При полном дефиците тестостерона во внутриутробном возрасте симптомы могут быть катастрофическими, от почти полного женского фенотипа (полная нечувствительность к андрогенам или дефекты ферментов, блокирующие синтез андрогенов) до различных нарушений вирилизации и половых органов промежуточного типа (микропенис, гипоспадия, крипторхизм) [5, 34]. Задержка пубертатного развития и евнухоидный фенотип (скудный волосяной покров, высокий голос, маленькие яички, половой член и предстательная железа (ПЖ)) являются характерными нарушениями, проявляющимися в пре- или перипубертатном периоде в результате менее выраженных центральных (изолированный гипогонадотропный гипогонадизм) или периферических нарушений (например, синдром Клайнфельтера) [5, 34]. Если гипогонадизм развивается во взрослом возрасте, особенно при функциональном характере, симптомы часто имеют легкую степень, их трудно распознают и часто путают с процессом старения [5, 34] или сопутствующими хроническими заболеваниями. Неспецифические клинические проявления могут включать усталость, слабость и снижение энергии, а также нарушение сексуальной функции. В исследовании EMAS показано, что триада симптомов – нарушение сексуальной функции, включая низкое либидо, ухудшение спонтанных эрекций и ЭД – как правило, связана со снижением уровня тестостерона [10]. Напротив, психологические и физические симптомы менее информативны [10].

Основные диагностические признаки ВАД включают признаки и симптомы гипогонадизма в сочетании с биохимическим подтверждением низкого уровня общего тестостерона в утреннее время в двух и более измерениях, выполненных с помощью достоверного анализа. Уровень тестостерона имеет циркадные вариации, которые сохраняются с возрастом [58, 59]. Также уровень тестостерона зависит от приема пищи [60], поэтому его необходимо измерять натощак в утреннее время (от 7 до 11 часов). Кроме того, при получении низкого уровня необходимо всегда выполнять повторный анализ.

Жидкостная хроматография/тандем-масс-спектрометрия представляет собой стандартный и наиболее точный метод оценки уровня половых гормонов. Стандартизированные автоматические платформы для иммуноферментного анализа общего тестостерона имеют хорошую корреляцию с жидкостной хроматографией [61]. Напротив, доступные иммуноферментные анализы не позволяют точно определить уровень свободного тестостерона, поэтому они не рекомендуется для прямой оценки уровня свободного тестостерона [39]. Жидкостная хроматография/тандем-масс-спектрометрия остается стандартным методом для определения уровня свободного тестостерона. Кроме того, его можно рассчитать по специальной формуле, включающей уровень ГСПГ и альбумина [62] (http://www.issam.ch/freetesto.htm).

В метаанализах показано, что ЗГТ неэффективна у мужчин с исходным уровнем общего тестостерона более 12 нмоль/л (3,5 нг/мл). Положительный эффект наблюдается при уровне тестостерона < 12 нмоль/л, и он выше при тяжелом гипогонадизме (общий тестостерон < 8 нмоль/л). Следовательно, при наличии специфических симптомов уровень общего тестостерона < 12 нмоль/л следует рассматривать в качестве порогового значения для начала ЗГТ [21, 63]. Как описано выше, при выявлении нарушений, которые могут влиять на уровень ГСПГ, следует рассчитывать уровень свободного тестостерона, чтобы лучше оценить гормональный фон (рис. 2). К сожалению, несмотря на возможную клиническую пользу [64], в исследованиях не валидировано порогового значения свободного тестостерона. В ряде публикаций показано, что уровень свободного тестостерона < 225 пмоль/л (< 6,5 нг/дл) связан с симптомами гипогонадизма [10, 49, 65, 66].

При снижении уровня общего тестостерона необходимо определить уровень ЛГ и пролактина, чтобы правильно оценить причину и исключить возможные органические формы (рис. 2). Вследствие отрицательного влияния пролактина на либидо оценка его уровня также должна входить в скрининг пациентов со снижением сексуального влечения. Кроме того, при наличии специфических симптомов, таких как нарушение зрения, головная боль [67, 68], или подтверждении гиперпролактинемии показана магнитно-резонансная томография (МРТ) гипофиза, а также оценка уровня других гормонов гипофиза. По данным ряда публикаций, МРТ гипофиза также показана при выраженном гипогонадизме (< 6 нмоль/л; 1,75 нг/мл) при непропорциональном уровне гонадотропинов (рис. 2) [67, 68].

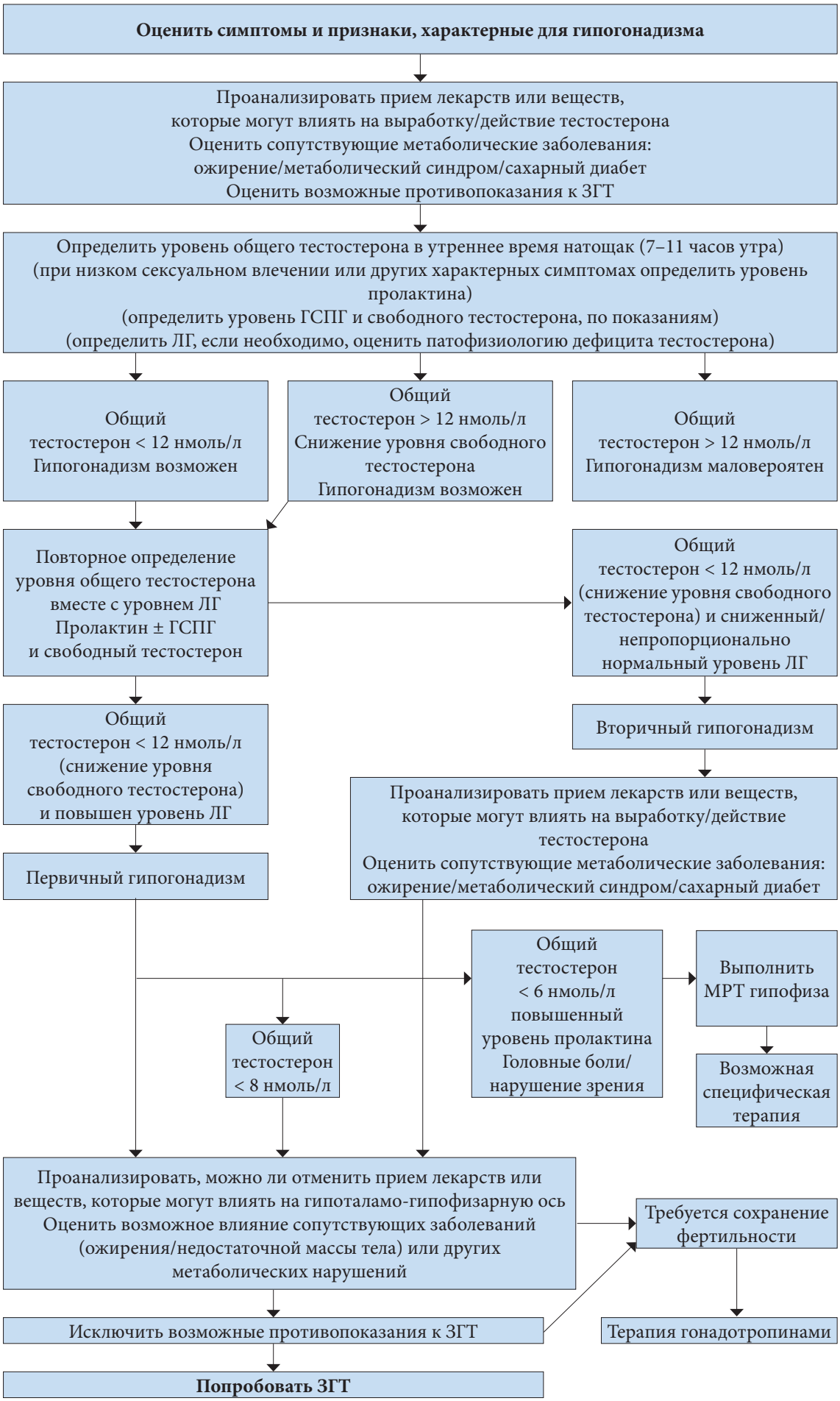


Рис. 2. Диагностика возрастного гипогонадизма

Сбор анамнеза

В таблице 3 представлены специфические симптомы, связанные с ВАД. Операции по поводу крипторхизма или гипоспадии могут указывать на врожденные нарушения. Кроме того, необходимо оценивать в каждом случае хронические и системные сопутствующие заболевания, а также исключать прием лекарств, которые могут влиять на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось (табл. 2). При острых заболеваниях развивается функциональный гипогонадизм, и на их фоне нецелесообразно определять уровень общего тестостерона. Разработан ряд самостоятельно заполняемых опросников или структурированных шкал для диагностики гипогонадизма. Хотя данные инструменты для сбора анамнеза эффективны в дополнение к биохимическому диагнозу гипогонадизма или при оценке эффективности ЗГТ, их специфичность остается довольно низкой и их не рекомендуется использовать для систематического скрининга мужчин на гипогонадизм [69].

Таблица 3. Специфические симптомы, связанные с ВАД

	Нарушения сексуальной функции	**Физическое самочувствие**	**Психологические симптомы**
Более специфические	• Снижение либидо • Эректильная дисфункция • Ухудшение спонтанных/утренних эрекций	• Снижение физической активности • Трудности при ходьбе > 1 км • Трудности при наклонах	• Плохое настроение/ расстройства настроения • Уменьшение мотивации • Усталость
Менее специфические	• Снижение частоты половых актов • Снижение частоты мастурбации • Отсроченная эякуляция	• Горячие приливы • Уменьшение энергии • Снижение физической силы/ функции/активности	• Нарушение концентрации или мнемонических способностей • Нарушения сна

3.5.2. Физикальное исследование

Поскольку ожирение часто связано с гипогонадизмом (обычно функциональным), всем пациентам рекомендуется определять индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии.

Размер яичек и полового члена, а также наличие вторичных половых признаков дает полезную информацию по общего андрогенному статусу. Кроме того, отношение верхнего сегмента к нижнему (норма > 0,92) и размаху рук к росту (норма < 1,00) позволяет выявить евнухоидное строение тела, особенно у пациентов с препубертатным гипогонадизмом или пубертатной задержкой. Наконец, перед началом ЗГТ (любого вида) или для подтверждения гипогонадизма всем пациентам необходимо выполнять пальцевое ректальное исследование для исключения изменений ПЖ [70].

3.5.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике возрастного гипогонадизма

Резюме по данным литературы	**УД**
Нарушение сексуальной функции является наиболее специфичным симптомом ВАД	
Диагноз ВАД должен быть основан на специфических признаках и симптомах дефицита тестостерона в сочетании с низким уровнем тестостерона крови	
Функциональный гипогонадизм развивается вследствие сопутствующих заболеваний/лекарственных препаратов, который могут влиять на выработку тестостерона во взрослом возрасте. Функциональный гипогонадизм является диагнозом исключения, если не выявлены органические причины гипогонадизма	

Рекомендации	**СР**
Необходимо оценивать сопутствующие заболевания, лекарственные препараты и вещества, которые могут влиять на выработку/действие тестостерона	Сильная
Необходимо определять уровень общего тестостерона в утреннее время натощак (7–11 часов утра) с использованием достоверного метода	Сильная
При уровне тестостерона ниже 12 нмоль/л необходимо определить его повторно как минимум один раз перед назначением ЗГТ.	Сильная
Уровень общего тестостерона 12 нмоль/л (3,5 нг/мл) является достоверным порогом для диагностики ВАД	Сильная
При наличии показаний необходимо определять уровень ГСПГ и рассчитывать уровень свободного тестостерона	Сильная

Рассчитанный уровень свободного тестостерона < 225 пмоль/л является пороговым для диагностики ВАД	Слабая
Для дифференцирования первичного и вторичного гипогонадизма необходимо определять уровень ЛГ и ФСГ	Сильная
При снижении сексуального влечения или других характерных признаках/симптомах необходимо определять уровень пролактина	Сильная
При вторичном гипогонадизме, повышенном уровне пролактина или специфических симптомах образования гипофиза и/или дефиците других гормонов передней доли гипофиза показана МРТ гипофиза	Сильная
МРТ гипофиза показана при выраженном вторичном гипогонадизме (уровень общего тестостерона < 6 нмоль/л)	Слабая

3.5.4. Рекомендации по скринингу пациентов с возрастным гипогонадизмом

Рекомендации	**СР**
Скрининг ВАД показан только при наличии симптомов (включая пациентов с сахарным диабетом 2 типа)	Сильная
Для систематического скрининга ВАД необязательно использовать структурированные опросники и самостоятельно заполняемые шкалы, поскольку они имеют низкую специфичность	Сильная

3.6. Лечение возрастного андрогенного дефицита

3.6.1. Показания и противопоказания к лечению возрастного андрогенного дефицита

Пациенты с симптоматическим гипогонадизмом (уровень общего тестостерона < 12 нмоль/л) без специфических противопоказаний являются кандидатами на ЗГТ (табл. 4).

Абсолютные противопоказания включают нелеченый рак грудной или предстательной железы. К относительным противопоказаниям относятся острые сердечно-сосудистые явления, а также неконтролируемая или плохо контролируемая застойная сердечная недостаточность и выраженные симптомы нарушенного мочеиспускания (СНМ; показатель шкалы IPSS > 19 баллов), поскольку в литературе представлено недостаточно информации по отдаленному влиянию ЗГТ [66]. Кроме того, при отягощенном семейноам анамнезе по венозной тромбоэмболии требуется дообследование для исключения недиагностированной тромбофилии/гипофибринолиза [71]. В таких случаях перед назначением ЗГТ требуется тщательное консультирование. При уровне гематокрита более 54% необходимо отменить ЗГТ, снизить дозу, изменить форму дозирования или выполнить венесекцию в зависимости от клинической ситуации во избежание потенциальных сердечно-сосудистых осложнений. При более низком гематокрите (48–50%) требуется тщательное обследование, чтобы предотвратить патологическое повышение на фоне ЗГТ, особенно у пациентов группы высокого риска, например с хронической обструктивной болезнью легких или обструктивным апноэ во сне. Соответственно в исследовании Framingham Heart Study показано, что уровень гематокрита > 48% связан с повышением риска ишемической болезни сердца, ССЗ и смертности [72]. Наконец, ЗГТ подавляет выработку гонадотропинов и эндогенную секрецию тестостерона, а также сперматогенез, поэтому она противопоказана мужчинам, желающим сохранить фертильность [73]. Вторичный гипогонадизм характеризуется низким или непропорционально нормальным уровнем гонадотропинов, поэтому, если необходимо сохранить фертильность, целесообразно восполнить недостаток гонадотропинов аналогами ФСГ и ЛГ [74].

Таблица 4. Основные противопоказания к терапии тестостероном

Абсолютные противопоказания	Местнораспространенный или метастатический рак предстательной железы (РПЖ) Рак грудной железы Желание сохранить фертильность Гематокрит ≥ 54% Неконтролируемая или плохо контролируемая сердечная недостаточность
Относительные противопоказания	Показатель шкалы IPSS > 19 баллов Исходный гематокрит 48–50% Отягощенный семейный анамнез по венозной тромбоэмболии

3.6.2. Эффективность заместительной гормональной терапии

3.6.2.1. Сексуальная дисфункция

К основным симптомам гипогонадизма относятся нарушения сексуальной функции [5, 10, 75, 76]. Получены убедительные данные о том, что ЗГТ у пациентов с гипогонадизмом (уровень общего тестостерона < 12 нмоль/л) оказывает положительное влияние на несколько аспектов сексуальной жизни. При этом не доказано, что ЗГТ эффективна в лечении сексуальной дисфункции у эугонадных мужчин [51, 63, 77, 78]. Положительное влияние на сексуальную функцию больше связано непосредственно с нормализацией уровня тестостерона, чем с используемой формой дозирования [78, 79].

По данным метаанализа плацебоконтролируемых рандомизированных исследований, в которых в качестве инструмента для оценки эффективности использовали Международный индекс эректильной функции (МИЭФ) [80], ЗГТ улучшает эректильную функцию, а при тяжелом гипогонадизме (уровень общего тестостерона < 8 нмоль/л) эффективность выше, чем при менее выраженном (уровень общего тестостерона 8–12 нмоль/л). Аналогичные результаты получены по улучшению сексуального влечения, однако выраженность эффекта ниже при наличии метаболических нарушений (сахарного диабета и ожирения). Кроме того, клинически значимое улучшение на фоне ЗГТ в режиме монотерапии наблюдается только у пациентов с легкой степенью ЭД [63]. По сравнению с группой плацебо также отмечается улучшение других параметров сексуальной функции, включая частоту половых актов, оргазмическую функцию и общую удовлетворенность [63]. У пациентов с сопутствующими заболеваниями, например сахарным диабетом, на фоне ЗГТ наблюдается умеренное улучшение сексуальной функции, и им, вероятно, следует дополнительно назначить ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5) [5, 78]. Следует отметить, что положительный эффект комбинированной терапии тестостероном и ингибиторами ФДЭ-5 полностью не изучен [51]. Кроме того, отсутствует информация о комбинированном использовании тестостерона и других препаратов для лечения ЭД [5, 78].

В исследовании Sexual Function Trial of the Testosterone Trials (одном из самых крупных плацебоконтролируемых исследований ЗГТ) описано стабильное улучшение 10 из 12 показателей сексуальной активности у пожилых мужчин (≥ 65 лет) с гипогонадизмом, в особенности частоты половых актов, мастурбации и ночных эрекций (по данным опросника PDQ-Q4) [81]. Хотя выраженность улучшения была пропорциональна увеличению уровня общего тестостерона, свободного тестостерона и E2, авторы не смогли определить пороговый уровень [82].

Кроме того, в исследовании 220 мужчин с метаболическим синдромом с или без сахарного диабета 2 типа показано улучшение сексуальной функции у пациентов с исходными нарушениями по данным шкалы МИЭФ, а также увеличение либидо и сексуальной удовлетворенности [24].

3.6.2.2. Строение тела и метаболический профиль

У больных с возрастным гипогонадизмом выше пропорция жировой ткани и ниже масса мышечной ткани по сравнению с мужчинами с нормальным уровнем тестостерона [83]. Основной эффект низкого уровня тестостерона заключается в увеличении массы висцерального жира и отложении жировой ткани в печени и мышцах; также он способствует развитию атеросклероза [19]. Как отмечалось выше, в ряде публикаций показано уменьшение пропорции жировой ткани и увеличение пропорции мышечной массы на фоне ЗГТ [84]. Кроме того, ЗГТ также приводит к снижению окружности талии, массы тела и ИМТ, и эти изменения более выражены через 12 месяцев терапии [84–86]. Однако следует понимать, что эти результаты получены преимущественно в реестровых и обсервационных исследованиях, в которых были серьезные ограничения из-за риска искажений при отборе пациентов для нерандомизированного назначения ЗГТ. Соответственно в рандомизированных исследованиях показано только уменьшение пропорции жировой ткани и симметричное увеличение пропорции мышечной массы на фоне ЗГТ без изменения массы тела [21].

3.6.2.3. Настроение и когнитивная функция

В ряде обсервационных исследований показана взаимосвязь между депрессивными симптомами, снижением качества жизни и гипогонадизмом

[87, 88]. Однако до сих пор не определена специфическая взаимосвязь между гипогонадизмом и встречаемостью депрессии [88]. Лишь в отдельных плацебоконтролируемых рандомизированных исследованиях оценивали влияние ЗГТ на депрессивные симптомы. В исследовании TTrials с использованием нескольких инструментов оценки показано, что ЗГТ улучшает настроение и депрессивные симптомы как непрерывные показатели [81]. При этом выраженность эффекта была небольшой. Аналогично, в самом крупном метаанализе доступных исследований, включавшем 1890

мужчин с гипогонадизмом из 27 рандомизированных исследований (исходный уровень общего тестостерона < 12 нмоль/л или свободного тестостерона < 225 пмоль/л), выявлено положительное влияние ЗГТ, особенно у пациентов с менее выраженными симптомами [89]. В исследовании BLAST по ЗГТ у мужчин с сахарным диабетом 2 типа показано, что наличие депрессии снижает эффективность в отношении сексуальной дисфункции [29].

В литературе не представлено достаточно убедительных данных по влиянию ЗГТ на качество жизни. Хотя по данным метаанализов эффективность ЗГТ выше, чем у плацебо, низкая выраженность эффекта снижает научную значимость данных результатов [79, 90].

Роль ЗГТ у пациентов с когнитивным нарушением изучена в еще меньшей степени. В исследовании TTrials оценивали возможное улучшение когнитивной функции на фоне ЗГТ у 493 пациентов с нарушением памяти, связанным с возрастом. В окончательном анализе не показано положительного влияния ЗГТ на улучшение когнитивной функции [81].

3.6.2.4. Костная ткань

Минерализация костной ткани происходит при нормальном уровне половых гормонов [91]. Несмотря на слабую связь между гипогонадизмом легкой степени и остеопенией/остеопорозом, тяжелый гипогонадизм (уровень общего тестостерона < 3,5 нмоль) часто сопровождается потерей костной ткани и остеопорозом, независимо от возраста пациента [91]. В двух независимых метаанализах показано положительное влияние ЗГТ на минеральную плотность костной ткани (МПКТ) с наиболее выраженными изменениями на уровне поясничного отдела позвоночника [92, 93]. Результаты исследования TTrials подтверждают, что ЗГТ способствует повышению МПКТ у возрастных мужчин с гипогонадизмом, особенно в поясничном отделе позвоночника [81]. При этом в литературе не представлено убедительных данных, чтобы оценить непосредственное влияние ЗГТ на риск переломов костей [91]. Кроме того, не изучена роль ЗГТ в качестве дополнительного лечения к антирезорбтивным препаратам у пациентов с гипогонадизмом и высоким риском переломов. По этой причине антирезорбтивная терапия в режиме монотерапии является первой линией у мужчин с гипогонадизмом и высоким риском переломов. Комбинация антирезорбтивной терапии и ЗГТ показана только при наличии симптомов гипогонадизма.

3.6.2.5. Жизненная активность и физическая сила

Хорошо изучена роль тестостерона в стимулировании роста мышц и мышечной силы. Благодаря этому андрогенные анаболические стероиды используются для улучшения результатов и повышения физических возможностей в ряде соревновательных видов спорта [94]. На фоне ЗГТ у мужчин с гипогонадизмом наблюдается повышение мышечной массы и уменьшение жировой массы при незначительном влиянии на массу тела [21].

Тем не менее роль ЗГТ у пожилых мужчин с ограниченной подвижностью до конца не определена. В исследовании National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2004 гг. [95] не выявлено связи между уровнем общего тестостерона и физической активностью. При этом пропорция мужчин без ожирения с физической активностью в наивысшем тертиле с уровнем тестостерона на нижней границе или ниже нормы была ниже, чем у мужчин из наименьшего тертиля по физической активности. По данным исследования TTrials, ЗГТ не увеличивает пропорцию мужчин, чья дистанция ходьбы за 6 минут повысилась более чем на 50 м, и не способствует абсолютному увеличению дистанции, проходимой 387 мужчинами, включенными в исследование физических возможностей [81]. Однако при анализе всей популяции исследования TTrials показано хотя и небольшое, но статистически значимое улучшение обоих параметров [81]. Аналогичные результаты получены в исследовании Vitality Trial [81].

3.6.2.6. Резюме по данным литературы и рекомендации по эффективности заместительной гормональной терапии

Резюме по данным литературы
ЗГТ терапия эффективна при легких формах ЭД и снижении либидо у мужчин с гипогонадизмом
ЗГТ положительно влияет на другие симптомы сексуальной дисфункции, включая частоту половых актов, оргазмическую функцию и общую удовлетворенность
ЗГТ способствует увеличению мышечной массы, снижению жировой массы и уменьшению инсулинорезистентности
ЗГТ позволяет снизить вес, окружность талии и улучшить липидный профиль, но в литературе не представлено убедительных данных
ЗГТ эффективна при депрессивных симптомах легкой степени у мужчин с гипогонадизмом
ЗГТ позволяет повысить МПКТ, но не получено данных о снижении риска переломов

Рекомендации	СР
ЗГТ не показана мужчинам с эугонадизмом	Сильная
ЗГТ является методом первой линии у пациентов с симптоматическим гипогонадизмом и ЭД легкой степени	Сильная
При более тяжелой степени ЭД показана комбинированная терапия ингибиторами ФДЭ-5 и ЗГТ, поскольку она превосходит по эффективности ЗГТ в режиме монотерапии	Слабая
Для лечения тяжелых депрессивных симптомов и остеопороза показана стандартная терапия	Сильная
ЗГТ не показана для улучшения строения тела, снижения веса и улучшения кардиометаболического профиля	Слабая
ЗГТ не показана возрастным мужчинам для улучшения когнитивной функции и физической силы	Сильная

3.6.3. Выбор терапии

3.6.3.1. Факторы образа жизни

Как указано выше, функциональный гипогонадизм часто связан с ожирением и метаболическими расстройствами [96]. По этой причине снижение веса и изменение образа жизни являются первичным подходом при гипогонадизме у мужчин с избыточной массой или ожирением. В ранее опубликованном метаанализе подтверждено, что низкокалорийная диета способствует уменьшению выраженности вторичного гипогонадизма, связанного с ожирением, за счет увеличения уровня общего и свободного тестостерона, уменьшения уровня эстрогенов и восстановления нормального уровня гонадотропинов крови [97]. Эти данные подтверждены в обновленном метаанализе, согласно которому повышение уровня тестостерона связано со снижением веса [98].

Аналогичные результаты можно получить посредством физической активности, которая связана с длительностью нагрузки по расписанию и достигнутым снижением веса [98]. При этом следует понимать, что на фоне низкокалорийной диеты и физической активности происходит довольно умеренное повышение уровня тестостерона (1–2 нмоль/л) [97, 98]. Кроме того, через три года восстанавливается 60–86% от снижения веса, а через пять лет – 75–121% [99]. Более выраженного повышения уровня тестостерона можно добиться после бариатрических операций, со средним показателем около 10 нмоль/л, в зависимости от степени снижения массы тела [98]. Изменение образа жизни представляет собой важный и необходимый аспект при ожирении. Дополнительная ЗГТ у мужчин с ожирением способствует уменьшению выраженности симптомов гипогонадизма, которого не наблюдается при одном изменении образа жизни [74]. В ряде публикаций показана более высокая эффективность изменения образа жизни в комбинации с ЗГТ у пациентов с симптоматическим гипогонадизмом [83]. В настоящее время продолжается крупное рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, в котором сравнивают снижение встречаемости сахарного диабета 2 типа и толерантности к глюкозе через два года на фоне комбинации ЗГТ с изменениями образа жизни и только изменений образа жизни [100]. Результаты данного исследования позволят лучше изучить данную проблему.

3.6.3.2. Лекарственная терапия

В таблице 5 представлено несколько форм дозирования тестостерона. Прямого сравнения между различными препаратами не проводилось. Необходимо подробно информировать пациентов, которым планируется ЗГТ, о недостатках и преимуществах всех доступных препаратов тестостерона. Выбор зависит от клинической ситуации, доступности форм дозирования, потребностей и ожиданий пациента [101].

3.6.3.2.1. Пероральные препараты тестостерона

Этерификация тестостерона длинноцепочечными жирными кислотами (тестостерона ундеканоат) способствует всасыванию препарата в кишечнике через лимфатическую систему в обход печени. Данная форма дозирования в виде эфира с олеиновой кислотой доступна с 1970-х гг. и недавно была изменена на смесь касторового масла и пропиленгликоля лаурата (TU caps), чтобы препарат не подвергался деградации при комнатной температуре [102]. Основным ограничением остается низкая биодоступность, которая в значительной степени зависит от количества употребляемого жира [102]. Недавно Федеральная служба США по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) одобрила новую формулу дозирования перорального тестостерона ундеканоата, включающую систему доставки препарата в твердой капсуле, заполненной жид-

костью, с целью повышения биодоступности и содержащую большее количество действующего вещества (225 мг) (https://www.fda.gov/media/110187/download). В исследовании с открытым приемом длительностью около 4 месяцев (NCT02722278) у 145 из 166 пациентов с гипогонадизмом (87%), которые получали TU caps ундеканоата, средний уровень общего тестостерона был в нормальных пределах по завершении терапии (https://www.fda.gov/media/110187/download). Следует отметить, что TU caps недоступны в Европе.

Местеролон представляет собой производное 5α-ДГТ для перорального приема. Как и ДГТ, он не превращается в эстрогены и может применяться в течение небольшого периода времени по специфическим показаниям, например при болезненной гинекомастии. Однако отсутствие полного спектра биологической активности ограничивает его длительное применение [102].

3.6.3.2.2. Парентеральные препараты тестостерона

Инъекционные препараты тестостерона можно классифицировать по периоду полувыведения (табл. 5). Тестостерона пропионат представляет собой эфир короткого действия, который вводится в раздельных дозах (обычно по 50 мг каждые 2–3 дня), что является основным ограничением к его применению [102]. Ципионат и энантат тестостерона представляют собой препараты короткого действия, которые вводят каждые 2–4 недели. В ряде стран доступна форма дозирования (Сустанон®), содержащая комбинацию эфиров тестостерона (ундеканоат, изокапроат, фенилпропионат, пропионат), которая обеспечивает более постепенное выделение тестостерона в кровоток. Данные препараты отличаются сильными колебаниями уровня тестостерона крови, часто плохо переносятся пациентами и приводят к таким побочным эффектам, как полицитемия [102, 103]. Кроме того, широко доступны инъекционные формы тестостерона ундеканоата длительного действия [102]; они имеют очень хороший профиль безопасности/эффективности, позволяя получить стабильный уровень тестостерона при введении 1000 мг каждые 12 недель после 6 недель нагрузочной дозы. После 3–5 инъекций можно перейти на введение каждые 10–14 недель, в зависимости от уровня тестостерона непосредственно перед следующей инъекцией для его поддержания в терапевтическом диапазоне (обычно от 12 до 18 нмоль/л перед введением) [102, 104].

3.6.3.2.3. Трансдермальные препараты тестостерона

Среди доступных трансдермальных форм дозирования чаще всего применяется гель с тестостероном. Гель быстро всасывается роговым слоем кожи, создавая резервуар в подкожных тканях, из которого тестостерон постепенно поступает в кровь в течение 24 часов после аппликации. Данные препараты позволяют нормализовать уровень тестостерона и имеют прекрасный профиль безопасности [102].

Кроме того, появление специфических систем и кожных энхансеров способствует усилению всасывания препарата через кожу, позволяя снизить побочные эффекты. Местные нежелательные реакции развиваются реже, чем при использовании пластыря, однако сохраняется риск передачи тестостерона при тесном контакте с поверхностью кожи. Для снижения риска рекомендуется закрывать поверхность кожи одеждой или наносить гель на поверхности, контакт с которыми обычно ограничен (внутренняя поверхность бедра) [102]. Кроме того, для снижения общего количества наносимого геля и остающихся на коже частиц разработаны новые формы дозирования с концентрацией тестостерона 1,62–2% [102]. Другой трансдермальной формой является топический спиртовой 2% раствор, который наносится в подмышечную впадину 1 р/сут с помощью дозированного аппликатора [102]. В Европе этот препарат не зарегистрирован. Для оптимального дозирования необходимо контролировать уровень тестостерона. Анализ крови выполняют через 2–4 часа после нанесения геля. Пиковый уровень всасываемого тестостерона используют в качестве референтного показателя для адекватного терапевтического уровня. Уровень тестостерона после аппликации может варьировать, поэтому его необходимо измерять повторно, особенно если в месте забора крови случайно попадается гель, что приводит к ложноположительным результатам. В ряде стран Европы доступен ДГТ в виде 2,5% гидроалкогольного геля. Он быстро всасывается, создавая стабильную концентрацию в течение двух-трех дней. Как и местеролон, ДГТ не подвергается ароматизации, но эффективен при определенных заболеваниях, например гинекомастии и микрофаллосе [102].

3.6.3.2.4. Трансмукозные лекарственные формы

3.6.3.2.4.1. Трансбуккальные препараты тестостерона

В некоторых странах по-прежнему доступна буккальная система дозирования. Она состоит из мукоадгезивной таблетки с замедленным высвобождением, которую необходимо наносить на десну на верхней челюсти два раза в день. Таблетки не растворяются во рту полностью, и их необходимо

удалять через 12 часов. Данный препарат восстанавливает уровень тестостерона до физиологических значений с минимальными или временными побочными явлениями, включая отек десен, появление волдырей и гингивит [102].

3.6.3.2.4.2.Назальные препараты тестостерона
В ряде стран, включая США и Канаду, доступен гель для назального применения. Он применяется два-три раза в сутки с помощью специальной дозированной помпы. Нанесение занимает мало времени, неинвазивно, удобно и не связано с риском вторичной передачи, характерной для других топических форм дозирования [102].

3.6.3.2.5. Подкожное депо
В США, Великобритании и Австралии доступны гранулы с тестостероном для имплантации. Данная форма дозирования имеет наиболее длительное действие, от 4 до 7 месяцев. При этом процедура является инвазивной, и пациенты могут от нее отказаться [102].

3.6.3.2.6. Антиэстрогены
Антиэстрогены, включая селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (СМЭР) и ингибиторы ароматазы, применяются по нерецептурным показаниям для восстановления уровня тестостерона и фертильности у мужчин с вторичным функциональным гипогонадизмом или идиопатическим бесплодием. Механизм действия основан на подавлении гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси эстрогенами, по причине чего они особенно эффективны у мужчин с ожирением и метаболическими расстройствами [98]. В этом случае гипотеза состоит в том, что избыток жировой ткани приводит к повышению активности ароматазы и уровня эстрогенов, вызывая нарушение гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [96]. Такой механизм действия требует нормальной функции гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, и данные препараты неэффективны при первичном или вторичном органическом гипогонадизме. В клинической практике применяются два СРЭМ, которые связывают рецепторы эстрогенов за счет агонистического или антагонистического эффекта, в зависимости от ткани-мишени, и ингибиторы ароматазы, которые препятствуют превращению андрогенов в эстрогены [102]. К настоящему времени опубликовано недостаточно данных. Все препараты применяются по нерецептурным показаниям, а СРЭМ, благодаря своему антагонистическому действию на венозные сосуды, повышают риск венозной тромбоэмболии [102]. По этой причине необходимо информировать пациентов о данном риске, несмотря на отсутствие данных литературы. При длительном применении данных препаратов снижается МПКТ и может развиваться остеопороз, что приводит к увеличению риска переломов.

3.6.3.2.7.Гонадотропины
Учитывая вышеперечисленные ограничения антиэстрогенов, стандартом для пациентов с вторичным гипогонадизмом, которые хотят сохранить фертильность, является терапия гонадотропинами (табл. 5) [102]. Препараты основаны на ХГЧ, выделенном из мочи беременных женщин. Самые дорогие препараты – рекомбинантный ХГЧ и ЛГ – не имеют клинических преимуществ [102]. По данным метаанализа, комбинация ХГЧ и ФСГ превосходит по эффективности монотерапию каждым из препаратов. Как и ХГЧ, применение рекомбинантного ФСГ не дает преимуществ по сравнению с препаратами, выделенными из мочи [105]. Применение гонадотропинов подробно описано в разделе 9.

Таблица 5. Доступные препараты для лечения гипогонадизма

Форма дозирования	**Химическая структура**	**Период полувыведения**	**Стандартная дозировка**	**Преимущества**	**Недостатки**
Гонадотропины					
Хорионический гонадотропин					
Экстрактивный	ХГЧ, выделенный из мочи беременных женщин	Не применимо	1000–2000 МЕ 3 раза в неделю	Низкая стоимость	Несколько введений в неделю
Рекомбинантный	Человеческий рекомби-нантный ХГЧ	Не применимо	Нет данных у мужчин	Не применимо	

Лютеинизирующий гормон					
Рекомби-нантный	Человеческий рекомбинантный ЛГ	Не применимо	Нет данных у мужчин	Не применимо	
Фолликулостимулирующий гормон					
Экстрактивный	ФСГ, выделенный из мочи беременных женщин	Не применимо	75–150 МЕ 3 раза в неделю	Высокая стоимость	Несколько введений в неделю
Рекомбинант-ный	Человеческий рекомбинантный ФСГ	Не применимо	75–150 МЕ 3 раза в неделю	Высокая стоимость	Несколько введений в неделю
Препараты тестостерона					
Пероральные					
Тестостерона ундеканоат	17-α-гидрокси-лированный	4 часа	120–240 мг 2–3 р/сут	Уменьшение эффекта первого прохождения через печень. Удобство приема. Титруемая доза	Непредсказуемая абсорбция в зависимости от употребления жирной пищи. Необходимо принимать во время еды
Местеролон	1α-метил-4, 5α-дигидрокси-тестостерон	12 часов	50–100 мг 2–3 р/сут	Удобство приема. Титруемая доза. Эффективен при гинекомастии	Не ароматизируется
Парентеральные					
Тестостерона энантат	17-α-гидрокси-лированный	4–5 дней	250 мг каждые 2–3 недели	Низкая стоимость. Препараты короткого действия позволяют отменить терапию при развитии побочных эффектов	Колебания уровня тестостерона. Несколько инъекций. Относительный риск полицитемии
Тестостерона ципионат	17-α-гидрокси-лированный	8 дней	200 мг каждые 2–3 недели	Низкая стоимость. Препараты короткого действия позволяют отменить терапию при развитии побочных эффектов	Колебания уровня тестостерона. Несколько инъекций. Относительный риск полицитемии
Тестостерона пропионат	17-α-гидрокси-лированный	20 часов	100 мг каждые 2 дня	Низкая стоимость. Препараты короткого действия позволяют отменить терапию при развитии побочных эффектов	Колебания уровня тестостерона. Несколько инъекций. Относительный риск полицитемии

Смесь эфиров тестостерона Пропионат (30 мг) Фенилпропионат (60 мг) Изокапроат (60 мг) Деканоат (100 мг)		4–5 дней	250 мг каждые 3 недели	Колебания уровня тестостерона. Несколько инъекций. Относительный риск полицитемии	Колебания уровня тестостерона. Несколько инъекций. Относительный риск полицитемии
Тестостерона ундеканоат в касторовом масле	17-α-гидро-кси-лированный	34 дня	1000 мг каждые 10–14 недель *750 мг каждые 10 недель	Стабильный уровень тестостерона без колебаний. Препараты длительного действия. Реже вводится	Боль в месте введения. Препараты длительного действия не позволяют быстро отменить терапию при развитии побочных эффектов
Хирургические импланты	Тестостерон	-	4–6 имплантов по 200 мг с длительностью действия до 6 месяцев	Препараты длительного действия и стабильный уровень тестостерона	Инвазивная процедура установки. Риск выпадения имплантов и раневой инфекции
Трансдермальные					
Пластырь с тестостероном	Тестостерон	10 часов	50–100 мг/сут		Раздражение кожи. Ежедневное применение
Гель с 1–2% тестостероном	Тестостерон	6 часов	50–100 мг/сут		Может передаваться при близком контакте. Ежедневное применение
2% раствор тестостерона для нанесения в подмышечную впадину	Тестостерон	Не применимо	60–120 мг/сут		Может передаваться при близком контакте. Ежедневное применение
Гель с 2,5% ДГТ	ДГТ	Не применимо	34–70 мг/сут		Может передаваться при близком контакте. Ежедневное применение. Не ароматизируется
Трансмукозные					
Буккальная система тестостерона	Тестостерон	12 часов	60 мг 3 р/сут		Раздражение ротовой полости. Прием 2 р/сут. Неприятный вкус
Назальный тестостерон	Тестостерон	6 часов	33 мг 3 р/сут		Раздражение полости носа. Требует нескольких введений

3.6.3.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по выбору терапии при возрастном гипогонадизме

Резюме по данным литературы
Снижение веса на фоне низкокалорийной диеты приводит к небольшому повышению уровня тестостерона
Гель тестостерона и инъекционные препараты тестостерона ундеканоата длительного действия имеют оптимальный профиль безопасности
Для восстановления фертильности у мужчин с вторичным гипогонадизмом показаны препараты гонадотропинов

Рекомендации	**СР**
По показаниям необходимо устранять органические причины гипогонадизма (образования гипофиза, гиперпролактинемия и т.д.)	Сильная
Перед назначением ЗГТ показано изменение образа жизни и снижение веса (при ожирении); отмена препаратов, влияющих на выработку тестостерона (если возможно); лечение сопутствующих заболеваний	Слабая
Необходимо подробно информировать пациента о преимуществе и побочных эффектах каждого варианта терапии. Выбор препарата тестостерона проводится совместно с пациентом после подробного обсуждения	Сильная
Целью ЗГТ является восстановление нормального уровня тестостерона до средневозрастного диапазона для молодых мужчин	Слабая
При назначении ЗГТ вначале следует использовать гель тестостерона вместо депо-форм длительного действия, чтобы можно было скорректировать дозу или отменить терапию в случае развития нежелательных явлений	Слабая

3.7. Безопасность лечения гипогонадизма и наблюдение пациентов

3.7.1. Гипогонадизм и нарушение фертильности

Целью фармакологического лечения гипогонадизма является повышение уровня тестостерона. Первый способ заключается в назначении экзогенного тестостерона. Несмотря на то что он эффективен в лечении клинических симптомов гипогонадизма, тестостерон также подавляет выработку гонадотропинов в гипофизе, что приводит к нарушению сперматогенеза и созревания сперматозоидов [106]. По этой причине ЗГТ противопоказана мужчинам с гипогонадизмом, которые обращаются по поводу бесплодия [73]. Терапия гонадотропинами позволяет поддерживать нормальный уровень тестостерона и восстановить выработку сперматозоидов при вторичном гипогонадизме [5].

3.7.2. Рак грудной железы

В исследованиях in vitro и in vivo убедительно показано, что рост рака грудной железы в значительной степени зависит от тестостерона и/или его превращения в E2 посредством различных механизмов и сигнальных путей [107]. Соответственно СМЭР по-прежнему имеют важное значение в лечении рака грудной железы [107]. В литературе не опубликовано данных по роли ЗГТ у пациентов, которым проведено успешное лечение рака грудной железы; по этой причине наличие в анамнезе или в настоящее время рака данной локализации следует рассматривать в качестве абсолютного противопоказания к ЗГТ.

3.7.3. Симптомы нарушенного мочеиспускания/доброкачественная гиперплазия предстательной железы

На основании того, что рост ПЖ зависит от действия андрогенов, исторически сложилось опасение, что ЗГТ может усугубить СНМ у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) [70, 108]. Однако доклинические и клинические исследования свидетельствуют, что скорее низкий, чем высокий уровень андрогенов способствует снижению вместимости мочевого пузыря, изменению гистологического строения и снижению отношения гладких мышц к соединительной ткани, что нарушает уродинамику [70, 108].

В исследовании, включавшем 60 пациентов, получавших ЗГТ в течение 6 месяцев, не выявлено различий в объеме остаточной мочи и ПЖ, однако выраженность накопительных симптомов по шкале IPSS уменьшилась, несмотря на повышение уровня ПСА. Больший исходный объем ПЖ был прогностическим фактором улучшения СНМ [109]. В исследовании с длительным наблюдением, включавшем 428 пациентов, получавших ЗГТ в течение 8 лет, показано уменьшение показателя шкалы IPSS, отсутствие изменений Qмакс и объема остаточной мочи, но также увеличение объема ПЖ [110]. В аналогичном анализе реестра Registry of Hypogonadism in Men (RHYME), включавшем

999 пациентов с длительностью наблюдения 3 года, не выявлено различий в уровне ПСА, общем показателе шкалы IPSS в группе ЗГТ по сравнению с контрольной группой [111]. Такие же результаты получены в Итальянском реестре (SIAMO-NOI), включавшем 432 пациентов с гипогонадизмом из 15 центров [112]. Таким образом, в опубликованных метаанализах не выявлено изменений выраженности СНМ по сравнению с плацебо [113–119]. На основании последних публикаций нельзя рекомендовать отказаться от ЗГТ у пациентов с гипогонадизмом и ДГПЖ/СНМ; напротив, в ряде публикаций показана эффективность ЗГТ. Единственное опасение вызывают пациенты с СНМ тяжелой степени (показатель шкалы IPSS > 19 баллов), поскольку их, как правило, не включали в рандомизированные исследования, что ограничивает отдаленные результаты по безопасности [70].

3.7.4. Рак предстательной железы

В большом количестве исследований не показано связи между более высоким уровнем тестостерона крови и РПЖ [120]. С другой стороны, в аналитических исследованиях, посвященных изучению связи между низким уровнем тестостерона и риском РПЖ, показано, что при очень низком уровне свободного тестостерона снижен риск развития РПЖ низкой/промежуточной степени злокачественности, но статистически незначимо повышен риск развития РПЖ высокой степени злокачественности [120]. Аналогичные результаты получены в более ранних исследованиях, например Health Professionals Follow-up Study, PCPT и Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE), с различной статистической значимостью различий [121].

В последнем метаанализе, включавшем 27 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, не показано повышения уровня ПСА после ЗГТ в течение года. При сравнении в метаанализе 11 исследований, в которых описывали частоту выявления РПЖ, не выявлено повышения риска. Однако наблюдения в течение года может быть недостаточно, чтобы сделать выводы по выявлению РПЖ. В анализе, в который включали только исследования с длительностью наблюдения более года, не выявлено статистически значимых изменений уровня ПСА или риска РПЖ [114]. При медиане наблюдения 5 лет в трех независимых реестровых исследованиях, включавших более 1000 пациентов, получавших ЗГТ, заболеваемость РПЖ во всех временных точках была ниже показателей, описанных для общей популяции [122]. Аналогичные результаты получены в крупном обсервационном исследовании, включавшем 10 311 пациентов, получавших ЗГТ, и 28 029 мужчин контрольной группы при медиане наблюдения 5,3 года [123]. В схожем исследовании показано, что риск РПЖ снижается у мужчин с кумулятивной дозой препаратов тестостерона в наивысшем тертиле по сравнению с контрольной группой [123].

Что касается пациентов, переживших РПЖ, то к настоящему времени не доказана безопасность ЗГТ в отношении риска рецидива и прогрессирования. В литературе представлены отдельные публикации, в большинстве случаев серии наблюдений, которые недостаточно убедительны, чтобы сделать окончательные выводы (недостаточная длительность наблюдения, небольшой размер выборки, отсутствие контрольной группы, различия в популяции и схеме терапии и т.д.) [124]. В метаанализе 13 исследований, включавших 608 пациентов, из которых у 109 мужчин в анамнезе был РПЖ высокого риска (длительность наблюдения от 1 до 189,3 месяца) [125], показано, что ЗГТ не повышает риск биохимического рецидива, но опубликованные результаты имеют очень низкое качество, что ограничивает возможность интерпретации данных [125]. Аналогичные выводы получены в другом метаанализе, включавшем большее количество исследований (n = 21) [126]. Важно отметить, что большинство исследований включали пациентов с РПЖ низкого риска и индексом Глисона < 8 баллов [125].

В заключение, опубликованные данные не свидетельствуют о повышении риска РПЖ у пациентов с гипогонадизмом, которые получают ЗГТ. С другой стороны, очевидно, что необходимо избегать назначения тестостерона больным распространенным РПЖ, но при этом проведено недостаточно проспективных исследований с длительным наблюдением по безопасности ЗГТ у пациентов, переживших РПЖ [126] без рецидива заболевания. По этой причине следует проявлять осторожность в назначении ЗГТ для лечения симптоматического гипогонадизма в данной группе. Пациентов необходимо подробно информировать, что отдаленное влияние ЗГТ не изучено и требует проведения дальнейших исследований. Если перед началом ЗГТ имеются недиагностированные микрометастазы, через 6–9 месяцев терапии может наблюдаться раннее повышение уровня ПСА. Учитывая отсутствие убедительных данных по безопасности, необходимо подробно обсуждать с пациентами с симптоматическим гипогонадизмом, которые прошли лечение по поводу РПЖ, проведение ЗГТ и назначать ее только больным группы низкого риска.

3.7.5. Сердечно-сосудистые заболевания

У пациентов с гипогонадизмом повышен риск развития ССЗ [127, 128]. До сих пор не определено, является ли возрастной гипогонадизм причиной или следствием атеросклероза. Возрастной гипого-

надизм связан с сердечно-сосудистыми факторами риска, включая ожирение по центральному типу, инсулинорезистентность и гипергликемию, дислипидемию (повышенный уровень общего холестерина, холестерина низкой плотности, триглицеридов и низкий уровень холестерина высокой плотности), тенденцию к тромбофилии и хроническое воспалительное состояние [129]. Атеросклероз сам по себе является хроническим воспалительным заболеванием, при котором в кровоток выделяются провоспалительные цитокины, подавляющие выработку тестостерона через гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось. В рандомизированных исследованиях показано положительное влияние ЗГТ у пациентов с метаболическим синдромом и/или сахарным диабетом 2 типа на сердечно-сосудистые факторы риска, например уменьшение ожирения по центральному типу, инсулинорезистентности, уровня общего холестерина и холестерина низкой плотности и подавление циркулирующих цитокинов [14, 23–25, 29, 129]. Однако из-за противоречивого характера исследований нельзя рекомендовать ЗГТ по другим показаниям, кроме симптомов гипогонадизма. Согласно опубликованным данным, возрастной гипогонадизм связан с повышением смертности по всем причинам заболевания и сердечно-сосудистой смертности [12, 130–133]. Эти результаты подтверждены в метаанализе, авторы которого пришли к выводу, что гипогонадизм является фактором риска ССЗ [118] и смертности [134]. Следует отметить, что у пациентов с низким уровнем тестостерона в два раза выше риск раннего летального исхода при поражении коронарных сосудов, выявленном при ангиографии, чем у мужчин с эугонадизмом [128].

В продольных исследованиях показано, что у мужчин с уровнем тестостерона в верхнем квартиле нормального диапазона риск развития сердечно-сосудистых явлений ниже, чем у пациентов в трех нижних квартилях [130]. Гормональная терапия при РПЖ связана с повышенным риском сердечно-сосудистых явлений и внезапной смерти [135].

Напротив, по данным двух эпидемиологических исследований с длительным наблюдением, частота сердечно-сосудистых явлений ниже у мужчин с уровнем тестостерона на верхней границе нормы [136, 137]. ЭД независимо связана с ССЗ и может быть первым проявлением атеросклероза.

Информация о том, что у мужчин с гипогонадизмом и/или ЭД могут быть ССЗ, требует индивидуального подхода к определению профиля риска. Необходимо оценивать отдельные факторы риска (образ жизни, диету, физические нагрузки, курение, артериальную гипертензию, сахарный диабет, дислипидемию) и проводить их коррекцию у мужчин с ССЗ, которые получают гормональную терапию по поводу РПЖ. Снижением сердечно-сосудистого риска могут заниматься врачи первичного звена, но им необходимо консультироваться со специалистами, проводящими ЗГТ [75]. При необходимости можно направить пациента к кардиологу для стратификации риска и лечения сопутствующих заболеваний.

К настоящему времени не проводилось рандомизированных исследований, в которых был бы получен четкий ответ на вопрос, влияет ли ЗГТ на ССЗ. В исследованиях Ttrial (n = 790) у пожилых мужчин [138], TIMES2 (n = 220) [24] и BLAST у мужчин с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа и исследованиях прехрупких и хрупких пожилых мужчин с длительностью наблюдения 12 месяцев не показано увеличения частоты серьезных сердечно-сосудистых явлений (MACE) [24, 27, 138, 139]. В данном контексте MACE определяется как композитная конечная точка, включающая сердечно-сосудистую смерть, нелетальный инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, инсульт и сердечную недостаточность. В рандомизированных исследованиях с длительностью наблюдения от 3 до 12 месяцев, включавших мужчин с сердечными заболеваниями, получавших ЗГТ, не показано увеличения частоты MACE, но описано уменьшение тяжести ишемии миокарда, стенокардии и повышение толерантности к физическим нагрузкам [140–142]. Европейское агентство лекарственных средств (EMA) создало Скоординированную группу по процедуре взаимного признания и децентрализованной процедуре регистрации лекарственных препаратов (для медицинского применения), регуляторный орган, представляющий государства – члены Европейского союза. Группа достигла консенсуса об отсутствии убедительных данных о повышении риска заболеваний сердца у мужчин с гипогонадизмом, получающих ЗГТ. Тем не менее инструкция по применению была обновлена в соответствии с результатами большинства исследований по безопасности и с предупреждением о том, что перед назначением ЗГТ необходимо подтверждать дефицит тестостерона клиническими симптомами и признаками, а также лабораторным анализом [143].

Результаты интервенционных исследований свидетельствуют об отсутствии повышения риска MACE на фоне ЗГТ при наблюдении до трех лет [144–147]. В различных исследованиях показано, что ЗГТ у мужчин с гипогонадизмом не влияет или обладает протективным действием в отношении MACE при нормализации уровня тестостерона. Однако эти данные можно считать достоверными только для трехлетнего курса терапии, поскольку не проводилось исследований, позволяющих исключить отдаленный риск сердечно-сосудистых явлений [148, 149].

3.7.5.1. Сердечная недостаточность

ЗГТ противопоказана мужчинам с тяжелой сердечной недостаточностью, поскольку задержка жидкости может привести к утяжелению состояния. В ряде исследований, включая одно с длительностью наблюдения 12 месяцев, обнаружено, что у мужчин с умеренной хронической сердечной недостаточностью (NYHA класс III) низкие дозы тестостерона оказывают положительный эффект, позволяя достичь средненормальных показателей [141, 150, 151]. Если планируется лечение гипогонадизма у мужчин с хронической сердечной недостаточностью, необходимо регулярно проводить тщательное клиническое обследование и определять уровень тестостерона и гематокрит. Примечательно, что дефицит тестостерона повышает показатели повторной госпитализации и смертности у мужчин с сердечной недостаточностью [152].

3.7.6. Эритроцитоз

Повышение гематокрита является самым частым побочным эффектом ЗГТ. Стимуляция эритропоэза представляет собой нормальное биологическое действие тестостерона, которое приводит к увеличению доставки кислорода в ткани, чувствительные к тестостерону (поперечнополосатые, гладкие мышцы и сердечную мышцу). Повышение гематокрита выше нормальных значений становится выраженным через 3–12 месяцев после начала ЗГТ. Полицитемия может также развиваться после увеличения дозы тестостерона, перехода с топической формы на парентеральное введение или при появлении сопутствующей патологии, которая может быть связана с повышением гематокрита (респираторные или гематологические заболевания).

В литературе не показано, что повышение гематокрита до 54% неблагоприятно влияет на здоровье пациента. Уровень гематокрита выше 54% имеет независимое от тестостерона, незначительное увеличение риска сердечно-сосудистых явлений и смерти [72, 153–155]. Любое взаимодействие является сложным, поскольку в исследованиях оценивали пациентов с любой причиной вторичной полицитемии, включая курение и респираторные заболевания. Ни в одной из публикаций не оценивали только пациентов с эритроцитозом, вызванным ЗГТ.

В трех крупных исследованиях не показано, что ЗГТ повышает риск венозной тромбоэмболии [156, 157]. Однако в одной публикации описано повышение риска до максимальных значений через 6 месяцев после начала ЗГТ с последующим его снижением [158]. При этом ни в одном из исследований не описано, проводился ли мониторинг гематокрита, уровня тестостерона и/или E2. Высокий уровень эндогенного тестостерона или E2 не связан с повышением риска венозной тромбоэмболии [159]. В исследовании, в котором описано 42 случая венозной тромбоэмболии, у 40 пациентов выявлена тромбофилия (включая дефицит фактора V Лейдена, мутации протромбина, гомоцистеинурию) [160]. В рандомизированном исследовании, в котором оценивали ЗГТ у мужчин со стабильной стенокардией, не отмечалось негативного влияния на свертываемость, определяемую по ферментативной активности активатора плазминогена тканевого или ингибитора активатора плазминогена-1 или уровню фибриногена [161]. В метаанализе рандомизированных исследований показано, что случаи венозной тромбоэмболии на фоне ЗГТ часто связаны с ранее не диагностированной тромбофилией и гипофибринолизом [71].

Повышение гематокрита более вероятно, если его исходный уровень перед назначением ЗГТ был ближе к верхней границе нормы. Дополнительные факторы риска повышения гематокрита на фоне ЗГТ включают курение или респираторные заболевания. При парентеральном введении тестостерона гематокрит увеличивается сильнее, чем при топической терапии. У мужчин с исходными ССЗ рекомендуется проявлять особую осторожность при диагностике гипогонадизма перед ЗГТ и мониторинге уровня тестостерона и гематокрита на фоне лечения.

При повышенном гематокрите при отсутствии сопутствующих заболеваний или острой сердечно-сосудистой или венозной тромбоэмболии можно снизить дозу тестостерона, изменить форму дозирования или, при выраженном повышении, выполнить венесекцию (500 мл; при необходимости повторить). Как правило, не требуется отменять ЗГТ.

3.7.7. Обструктивное апноэ во сне

К настоящему времени не получено убедительных данных, что ЗГТ может привести к развитию или ухудшению обструктивного апноэ.

Показано, что комбинация терапии постоянным положительным давлением в дыхательных путях (CPAP) и геля с тестостероном превосходит по эффективности CPAP в режиме монотерапии в лечении обструктивного апноэ во сне [162].

По данным рандомизированного исследования, у мужчин с тяжелым обструктивным апноэ во сне отмечается снижение индекса сатурации и ночной гипоксемии через 7 недель ЗГТ по сравнению с плацебо, однако через 18 недель различия отсутствуют и эти изменения не связаны с исходным уровнем тестостерона [163].

3.7.8. Наблюдение

ЗГТ у пациентов с гипогонадизмом позволяет уменьшить выраженность симптомов и признаков. Эффективность зависит от длительности терапии. В исследовании TTrials убедительно показано, что ЗГТ улучшает сексуальную функцию начиная с третьего месяца после начала лечения [81]. Аналогичные результаты получены в метаанализах [51, 71]. Первое обследование рекомендуется проводить через 3 месяца, с последующим наблюдением через 6 или 12 месяцев, в зависимости от характеристик пациента, а также результатов биохимического анализа (см. ниже). В таблице 6 представлены клинические и биохимические параметры, которые необходимо оценивать во время ЗГТ.

Исследования были спланированы таким образом, чтобы поддерживать уровень тестостерона крови в нормальном диапазоне для молодых мужчин (280–873 нг/дл, или 9,6–30 нмоль/л) [81]. Такой подход связан с хорошим соотношением пользы/риска. Соответственно при наблюдении можно придерживаться аналогичного подхода. Точное время оценки уровня тестостерона может варьировать в зависимости от формы дозирования тестостерона (табл. 5). Тестостерон участвует в регуляции эритропоэза [103] и роста ПЖ [70], поэтому до и на фоне ЗГТ необходимо оценивать уровень ПСА и гематокрит. При этом важно понимать, что у мужчин младше 40 лет риск развития РПЖ очень низкий. Кроме того, риск смерти от РПЖ у пациентов старше 70 лет не считается слишком высоким, чтобы проводить мониторинг в общей популяции [164]. По этой причине с пациентами младше 40 лет и старше 70 лет необходимо обсуждать скрининг РПЖ посредством анализа уровня ПСА и пальцевого ректального исследования на фоне ЗГТ.

Исходно и как минимум ежегодно целесообразно оценивать уровень глюкозы и метаболический профиль, особенно при лечении функционального гипогонадизма. Кроме того, поскольку ЗГТ эффективна у пациентов с низким или умеренным риском переломов [91], исходно и через 18–24 месяца после начала терапии можно выполнить двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию, особенно при более выраженном гипогонадизме [91].

Пальцевое ректальное исследование позволяет выявить изменения ПЖ, которые могут определяться даже при нормальном уровне ПСА. По этой причине всем мужчинам следует проводить пальцевое ректальное исследование исходно и на фоне ЗГТ. Решение о прекращении ЗГТ или выполнении биопсии ПЖ в случае повышения уровня ПСА или изменений при пальцевом ректальном исследовании принимается на основании местных рекомендаций. Достигнут консенсус о том, что любое повышение гематокрита > 54% на фоне ЗГТ требует отмены терапии и венесекции с целью профилактики побочных эффектов, включая венозную тромбоэмболию и сердечно-сосудистые явления, особенно в группе высокого риска. Мужчинам с низким риском осложнений можно снизить дозу тестостерона или изменить форму дозирования, наряду с венесекцией. При отягощенном семейном анамнезе по венозной тромбоэмболии необходимо провести тщательное обследование и информировать пациента в отношении ЗГТ для избегания/профилактики состояния тромбофилии–гипофибринолиза [71]. Наконец, следует с осторожностью назначать ЗГТ пациентам с ССЗ или с высоким риском их развития.

Таблица 6. Клинические и биохимические параметры, которые необходимо оценивать во время заместительной гормональной терапии

Параметр	**Первый год лечения**	**Последующие годы**			
	Исходно	**3 месяца**	**6/12 месяцев**	**Ежегодно**	**18–24 месяца**
Клинические признаки					
Симптомы	+	+	+	+	
ИМТ					
Окружность талии	+	+	+	+	
Пальцевое ректальное исследование	+	+	+	+	
Артериальное давление	+	+	+	+	
Биохимические анализы					
ПСА (нг/мл)	+	+	+	+	
Гематокрит	+	+	+	+	
Тестостерон	+	+	+	+	
Липидный и гликемический профиль	+		+	+	
Инструментальная диагностика					
Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия	+				+

3.7.9. Резюме по данным литературы и рекомендации по факторам риска при заместительной гормональной терапии

Резюме по данным литературы
ЗГТ противопоказана мужчинам с вторичным гипогонадизмом, которые заинтересованы в сохранении фертильности
ЗГТ противопоказана мужчинам с РПЖ или раком грудной железы, которым требуется лечение
ЗГТ не повышает риск развития РПЖ, но для подтверждения этого тезиса требуется провести проспективные исследования с длительным наблюдением
Влияние ЗГТ у пациентов с СНМ тяжелой степени не изучено, поскольку их, как правило, не включали в рандомизированные исследования
Отсутствуют убедительные данные, что ЗГТ приводит к развитию серьезных сердечно-сосудистых явлений, если назначается для восстановления нормального уровня тестостерона
Отсутствуют данные по связи между ЗГТ и обструктивным апноэ во сне легкой, умеренной или тяжелой степени (когда требуется CPAP-терапия)

Рекомендации	**СР**
Необходимо информировать пациентов с симптоматическим гипогонадизмом, которым проводилось хирургическое лечение локализованного РПЖ и у которых нет признаков рецидива, о преимуществах ЗГТ и отсутствии убедительных отдаленных данных по безопасности	Сильная
ЗГТ можно проводить только при низком риске рецидива РПЖ (индекс Глисона до операции < 8 нг/мл, стадия T1-2, уровень ПСА < 10 нг/мл) и не ранее чем через год наблюдения при уровне ПСА < 0,01 нг/мл	Слабая
Безопасность ЗГТ у мужчин, которым проводилось лечение рака грудной железы, не установлена	Сильная
Перед назначением ЗГТ необходимо оценить сердечно-сосудистые факторы риска	Сильная
Необходимо тщательно обследовать пациентов с ССЗ перед назначением ЗГТ и проводить динамическое наблюдение на фоне лечения.	Сильная
Следует с осторожностью проводить ЗГТ мужчинам с гипогонадизмом и ССЗ, венозной тромбоэмболией или хронической сердечной недостаточностью. При этом рекомендуется тщательный мониторинг с клинической оценкой, определением гематокрита (не должен превышать 0,54) и уровня тестостерона	Слабая
Перед назначением ЗГТ необходимо исключать семейный анамнез венозной тромбоэмболии	Сильная
Необходимо оценивать уровень гематокрита через 3, 6 и 12 месяцев после начала терапии, далее – ежегодно. При повышении гематокрита выше 0,54 необходимо отменить ЗГТ или выполнить венесекцию. При нормализации гематокрита следует возобновить терапию в более низкой дозе или перейти с парентеральной формы на топическую	Сильная

4. Эпидемиология и распространенность сексуальной дисфункции и нарушений мужского репродуктивного здоровья

4.1. Эректильная дисфункция

Эпидемиологические данные указывают на высокую распространенность и встречаемость ЭД по всему миру. Первое широкомасштабное исследование ЭД на уровне сообщества проведено в Массачусетсе (MMAS – Массачусетское исследование среди пожилых мужчин) [166]. Общая распространенность ЭД среди мужчин в возрасте 40–70 лет, не обращавшихся в стационар, в Бостоне и прилегающей к нему территории составила 52%. Показатели легкой, умеренной и полной ЭД составили 17,2, 25,2 и 9,6% соответственно. В исследовании в Кельне среди мужчин 30–80 лет распространенность ЭД составила 19,2%, причем с возрастом наблюдалось увеличение показателей от 2,3 до 53,4% [167]. По данным исследования MMAS, заболеваемость ЭД (число новых случаев в год на 1000 мужчин) составила 26 [168], а исследования в Голландии – 19,2 (при средней длительности наблюдения 4,2 года) [169]. В срезовом исследовании клинической практики, включавшем мужчин, впервые обратившихся за помощью по поводу ЭД, каждый четвертый пациент был мо-

ложе 40 лет и почти 50% молодых мужчин страдали ЭД тяжелой степени [170]. Несоответствие результатов этих исследований можно объяснить различиями в методологии и возрасте участников, а также социально-экономическом и культурном статусе исследуемых популяций. В таблице 7 представлены исследования по распространенности ЭД.

4.2. Преждевременная эякуляция

Как следует из значительно варьирующих показателей распространенности, представленных в табл. 8 [171], метод набора пациентов, сбора данных и критерии могут в значительной степени влиять на частоту преждевременной эякуляции (ПЭ). Основная трудность при оценке распространенности ПЭ – отсутствие валидированного определения на момент проведения исследований [172]. Нечеткие определения без специфических критериев, различные методы набора пациентов и нестандартизированный сбор данных вносят значительные различия в полученные показатели [172–176]. В исследовании National Health and Social Life Survey (NHSLS) в США получены самые высокие показатели ПЭ, составляющие 31% (у мужчин 18–59 лет) [177]. Распространенность в возрастных группах 18–29, 30–39, 40–49, 50–59 лет составила соответственно 30, 32, 28 и 55%. При этом маловероятно, что частота ПЭ может достигать 20–30% на основании оценки относительно небольшого числа мужчин, которые обратились за лечением ПЭ. Эти высокие показатели могут быть обусловлены использованием единственного дихотомического вопроса (да/нет) о том, происходит ли у обследуемого эякуляция слишком рано, поскольку в европейских исследованиях распространенность ПЭ была значительно ниже [178]. По данным двух отдельных обсервационных срезовых опросов, проведенных на разных континентах, общая распространенность ПЭ составляет от 19,8 до 25,8% соответственно [179, 180]. Стратифицируя жалобы по классификации, предложенной Waldinger и соавт. [181], пожизненная ПЭ наблюдается у 2,3–3,18% мужчин, а приобретенная, вариабельная и субъективная – у 2,3–3,18, 3,9–4,48 и 5,1–6,4% соответственно [179, 180]. В обоих исследованиях пациенты с приобретенной ПЭ чаще обращались за помощью, чем мужчины с пожизненной ПЭ. Поведение, направленное на поиск лечения, может обусловливать ошибки в опубликованных ранее показателях ПЭ, поскольку возможно, что мужчины с пожизненной ПЭ смиряются со своей проблемой и не обращаются за помощью. С другой стороны, дополнительная психологическая нагрузка при изменении латентного времени интравагинальной эякуляции (ЛВИЭ) при приобретенной ПЭ может объяснять более частое обращение к специалистам [182]. Таким образом, вероятно, существуют различия между показателями различных подтипов ПЭ в общей популяции и у мужчин, активно обращающихся за лечением [183, 184]. Данное различие может быть еще одним ограничением в понимании истинной распространенности подтипов ПЭ. Распространенность вторичной и первичной ПЭ в общей популяции около 5% соответствует эпидемиологическим данным, согласно которым примерно у 5% мужчин ЛВИЭ составляет менее 2 минут [185].

4.3. Другие расстройства эякуляции

4.3.1. Отсроченная эякуляция

Из-за редкости состояния и отсутствия четких критериев эпидемиология отсроченной эякуляции неизвестна [186]. В ряде хорошо спланированных эпидемиологических исследований показано, что ее распространенность у сексуально активных мужчин составляет около 3% [177, 187]. Согласно данным NHSLS, 7,78% из национальной вероятностной выборки (n = 1246) мужчин в возрасте 18–59 лет описывают «невозможность достичь оргазма или эякуляции» [177]. В аналогичном исследовании, в котором проводился опрос в течение 6 месяцев среди стратифицированной национальной вероятностной выборки лиц обоих полов в возрасте 16–44 года в Великобритании (n = 11 161), 0,7% мужчин не могли достичь оргазма. В международном опросе, посвященном сексуальным проблемам у 13 618 мужчин в возрасте 40–80 лет из 29 стран, 1,1–2,8% отметили, что часто не могут достичь оргазма [188]. В другом исследовании из США, в котором оценивали 1455 мужчин в возрасте 57–85 лет из национальной вероятностной выборки, 20% не могли достичь оргазма, а 73% из них были обеспокоены данной проблемой [189]. Учитывая результаты эпидемиологических исследований и клинический опыт, некоторые урологи и секс-терапевты считают, что распространенность отсроченной эякуляции увеличивается с возрастом [190–192]. Как и в общей популяции, среди пациентов, обращающихся по поводу сексуальных нарушений, наблюдается низкая пропорция с жалобами на отсроченную эякуляцию. В индийском исследовании, включавшем 10 000 последовательных пациентов с сексуальными расстройствами, обратившихся в клинику психосексуальной помощи, распространенность отсроченной эякуляции составила 0,6% и была выше у пожилых мужчин с сахарным диабетом [193]. Nazareth и соавт. [194]

оценивали распространенность сексуальной дисфункции по классификации МКБ-10 у 447 мужчин, обратившихся к 13 врачам общей практики в Лондоне. Жалобы на отсроченную эякуляцию при половом акте предъявили 2,5% пациентов.

4.3.2. Анэякуляция и аноргазмия

Очень трудно установить точную распространенность анэякуляции и аноргазмии, поскольку многие мужчины не могут дифференцировать эякуляцию и оргазм. Редкость этих состояний также затрудняет попытки провести эпидемиологические исследования. По данным исследования из США, 8% мужчин не смогли достичь оргазма в течение последнего года [177].

Согласно результатам Kinsey и соавт. [195], частота анэякуляции в общей популяции составляет 0,14%. Наиболее частые причины анэякуляции включают повреждение спинного мозга, сахарный диабет и рассеянный склероз. Большинство пациентов с повреждением спинного мозга могут добиться эякуляции только с медицинской помощью. Хотя мастурбация дает наименьшие показатели, вибростимуляция полового члена или прием ингибиторов ацетилхолинэстеразы с последующей мастурбацией имеют высокую эффективность у мужчин с повреждением спинного мозга [196].

4.3.3. Ретроградная эякуляция

Как и с анэякуляцией, очень трудно установить истинную встречаемость ретроградной эякуляции. Хотя ее описывают 0,3–2% пациентов, обращающихся по поводу бесплодия [197], сахарный диабет может повышать частоту вследствие автономной нейропатии, которая приводит к ЭД и эякуляторной дисфункции, начиная от отсроченной до ретроградной эякуляции и анэякуляции, в зависимости от выраженности симпатической автономной нейропатии [198]. Частота ретроградной эякуляции у 54 пациентов с сахарным диабетом и сексуальной дисфункцией составила 6% [199].

В контролируемом исследовании ретроградная эякуляция диагностирована у 34,6% мужчин с сахарным диабетом [200]. Ретроградная эякуляция также описана у больных, которым проводится трансуретральная резекция предстательной железы или открытая аденомэктомия из-за нарушения целостности шейки мочевого пузыря. По данным исследования, в котором оценивали влияние хирургического лечения ДГПЖ на качество жизни (n = 5276), частота ретроградной эякуляции после трансуретральной резекции составила 68% [201]. При этом с появлением малоинвазивных методов показатели ретроградной эякуляции после хирургического лечения ДГПЖ стали снижаться [202, 203].

4.3.4. Болезненная эякуляция

Болезненная эякуляция является распространенным, но мало описанным клиническим феноменом, который связан с сексуальной дисфункцией. В ряде исследований показано, что ее распространенность в общей популяции составляет от 1 до 10% [204–206], но может достигать 30–75% у мужчин с хроническим простатитом/синдромом хронической тазовой боли

[207–211]. Следует отметить, что в дизайне большинства исследований было много неточностей, и показатели могут недооцениваться из-за отсутствия определения, основанного на доказательствах, и четких диагностических критериев.

4.3.5. Гематоспермия

Точную встречаемость и распространенность гематоспермии трудно оценить из-за различных факторов, включая скрытую клинику, самостоятельное купирование и смущение пациента. Данную жалобу предъявляют 1–1,5% пациентов, обращающихся к урологу, и она встречается во всех возрастных группах (средний возраст при диагностике 37 лет) [212, 213]. В исследовании скрининга РПЖ, включавшем 26 126 мужчин около 50 лет или старше 40 лет с анамнезом РПЖ или лиц афроамериканской расы, исходная частота гематоспермии составила 0,5% [214].

4.4. Низкое сексуальное влечение

Распространенность низкого сексуального влечения в мире составляет от 3 до 28% [188, 215, 216]. При этом низкое влечение у одного и обоих партнеров (диадическое) описано у 68 и 14% мужчин соответственно [217]. Кроме того, от 19 до 57% гомосексуальных мужчин также предъявляют жалобы на низкое сексуальное влечение [218, 219]. Несмотря на связь с возрастом, данная проблема описана даже в молодом возрасте (18–29 лет) с показателями от 6 до 19% [177, 220, 221].

Таблица 7. Распространенность эректильной дисфункции [165]

Год	Авторы	Популяция	Процент заполненных анкет	Возраст (годы)	Метод диагностики	Основные данные	Корреляции
1993	Solstad и соавт. [222, 223]	439 мужчин; рандомная выборка (Дания)	81%	51	Интервью и самостоятельно заполняемый опросник	По данным опросников, частота ЭД составила 4%. При интервью частота сексуальной дисфункции была выше	Не описано
1994	Feldman и соавт. [166] *MMAS	1290 мужчин; рандомная выборка (США)	40%	40–70	Самостоятельно заполняемый опросник	Общая частота ЭД составила 52% Частота ЭД легкой степени – 17,2%	
1995	Panser и соавт. [224]	2155 мужчин; рандомная выборка (США)	55%	40–79	Самостоятельно заполняемый опросник	Частота ЭД в возрасте 40–49 лет составила 1% Частота ЭД в возрасте 50–59 лет – 6% Частота ЭД в возрасте 60–69 лет – 22% Частота ЭД в возрасте 70–79 лет – 44%	
1996	Helgason и соавт. [225]	319 мужчин; рандомная выборка (Швеция)	73%	50–80	Самостоятельно заполняемый опросник	Частота ЭД в возрасте 50–59 лет – 3% Частота ЭД в возрасте 60–69 лет – 24% Частота ЭД в возрасте 70–80 лет – 49%	Возраст, РПЖ, сахарный диабет, инфаркт миокарда, прием диуретиков, варфарина, блокаторов Н2- рецепторов
1996	MacFarlane и соавт. [226]	1734 мужчины; рандомная выборка (Франция)	86%	50–80	Самостоятельно заполняемый опросник	Частота ЭД в возрасте 50–59 лет – 20% Частота ЭД в возрасте 60–69 лет – 33% Частота ЭД в возрасте 70–80 лет – 38%	Возраст
1996	Fugl-Meyer [215]	1288 мужчин; рандомная выборка (Швеция)	52%	18–74	Структурированное интервью	Общая частота ЭД составила 5% Частота ЭД в возрасте 18–24 лет – 3% Частота ЭД в возрасте 25–34 лет – 2% Частота ЭД в возрасте 35–49 лет – 2% Частота ЭД в возрасте 50–65 лет – 7% Частота ЭД в возрасте 66–74 лет – 24%	Возраст

1999	Laumann и соавт. [177] *NHSLS	1244 мужчины; рандомная выборка (США)	70%	18–59	Структурированное интервью	Общая частота ЭД составила 10% (умеренной и тяжелой степени) Частота ЭД в возрасте 18–29 лет – 7% Частота ЭД в возрасте 30–39 лет – 9% Частота ЭД в возрасте 40–49 лет – 11% Частота ЭД в возрасте 50–59 лет – 18%	Возраст, расовая принадлежность, эмоциональный стресс, СНМ, плохое состояние здоровья, низкий доход
1999	Pinnock и соавт. [227]	427 мужчин; рандомная выборка (Австралия)	69,8%	> 40	Самостоятельно заполняемый опросник	Частота ЭД в возрасте 40–49 лет – 6% Частота ЭД в возрасте 50–59 лет – 12% Частота ЭД в возрасте 60–69 лет – 41% Частота ЭД в возрасте 70–79 лет – 41% Частота ЭД в возрасте старше 80 лет – 81%	Возраст, гиперхолестеринемия
2000	Braun и соавт. [167] (COLOGNE Study)	8000 мужчин	56%	30–80	Самостоятельно заполняемый опросник по почте (Кельнский опросник ЭД)	Распространенность ЭД составила 19,2%	Возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет, операции на органах малого таза, СНМ
2001	Moreira и соавт. [228]	1170 мужчин, посещавших общественные места (сильное искажение в сторону молодых мужчин) (Бразилия)	91%	> 18	Самостоятельно заполняемый опросник	Общая частота ЭД составила 10% (умеренной и тяжелой степени) Частота ЭД в возрасте 18–39 лет – 9,4% Частота ЭД в возрасте 40–49 лет – 15,5% Частота ЭД в возрасте 50–59 лет – 22,1% Частота ЭД в возрасте 60–69 лет – 37% Частота ЭД в возрасте старше 70 лет – 39,6%	Возраст, образование, расовая принадлежность, сахарный диабет, артериальная гипертензия, депрессия
2001	Meuleman и соавт. [229]	1233 мужчины; рандомная выборка (Нидерланды)	70%	40–79	Самостоятельно заполняемый опросник	Общая частота ЭД составила 13% Частота ЭД в возрасте 40–49 лет – 6% Частота ЭД в возрасте 50–59 лет – 9% Частота ЭД в возрасте 60–69 лет – 22% Частота ЭД в возрасте 70–79 лет – 38%	Возраст

2001	Blanker и соавт. [205, 230]	1688 мужчин; рандомная выборка (Нидерланды)	50%	50–75	Самостоятельно заполняемый опросник	Частота ЭД в возрасте 50–54 лет – 3% Частота ЭД в возрасте 55–59 лет – 5% Частота ЭД в возрасте 60–64 лет – 11% Частота ЭД в возрасте 65–69 лет – 19% Частота ЭД в возрасте 70–78 лет – 26%	Возраст, курение, ожирение, СНМ, хроническая обструктивная болезнь легких, лечение ССЗ
2001	Martin-Morales и соавт. [231]	2476 мужчин; рандомная выборка (Испания)	75%	25–70	Самостоятельно заполняемый опросник и один вопрос	Общая частота ЭД составила 12,1% (один вопрос) и 18,9% по данным опросника По данным одного вопроса: частота ЭД в возрасте 25–39 лет – 3,9%; в возрасте 40–49 лет – 6,3%; в возрасте 50–59 лет – 15,9%; в возрасте 60–70 лет – 32,2% По данным шкалы МИЭФ была выше частота ЭД легкой степени, а по данным одного вопроса – ЭД умеренной и тяжелой степени	Возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет, заболевания сердца, легких, сосудистые заболевания, ревматические заболевания, высокий уровень холестерина, заболевания ПЖ, аллергия, препараты «от нервов», снотворные, тяжелое курение, злоупотребление алкоголем
2002	Moreira и соавт. [232]	602 мужчины; рандомная выборка (Бразилия)	92%	40–70	Интервью	Общая частота ЭД составила 14,4% (умеренной и тяжелой степени) Частота ЭД в возрасте 40–49 лет – 9,9% Частота ЭД в возрасте 50–59 лет – 11,8% Частота ЭД в возрасте 60–69 лет – 31,7%	Возраст, семейное положение, сахарный диабет, депрессия, балл по шкале IPSS, низкая физическая активность
2002	Moreira и соавт. [233]	342 мужчины; рандомная выборка (Бразилия)	47,6%	40–70	Самостоятельно заполняемый опросник	Общая частота ЭД составила 12% (умеренной и тяжелой степени) Частота ЭД в возрасте 40–49 лет – 3,5% Частота ЭД в возрасте 50–59 лет – 16,7% Частота ЭД в возрасте 60–69 лет – 39,6%	Возраст, сахарный диабет, артериальная гипертензия, тяжелое курение
2002	Morillo и соавт. [234]	1963 мужчины; рандомная выборка (Колумбия, Венесуэла и Эквадор)	82%	> 40	Стандартизированный опросник	Общая частота ЭД составила 19,8% умеренной и тяжелой степени)	Возраст, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ДГПЖ

2003	Richters и соавт. [235]	8517 мужчин; рандомная выборка (Австралия)	69,4%	16–59		Общая частота ЭД составила 9,5% Частота ЭД в возрасте 16–19 лет – 4,3% Частота ЭД в возрасте 20–29 лет – 4,5% Частота ЭД в возрасте 30–39 лет – 5,1% Частота ЭД в возрасте 40–49 лет – 12,5% Частота ЭД в возрасте 50–59 лет – 19,2%	Возраст
2003	Rosen и соавт. [236]	12 815 мужчин; рандомная выборка (США, Великобритания, Франция, Германия, Нидерланды, Италия, Испания)	36,8%	50–80	Стандартизированный опросник (МИЭФ и DANPSS)	По данным шкалы DAN-PSS: общая частота ЭД составила 48,9% Частота ЭД в возрасте 50–59 лет – 30,8% Частота ЭД в возрасте 60–69 лет – 55,1% Частота ЭД в возрасте 70–80 лет – 76%	Возраст, СНМ, сахарный диабет, артериальная гипертензия, заболевания сердца, гиперлипидемия, курение табака
2004	Rosen и соавт. [237] *MALES	27 839 мужчин; рандомная выборка (США, Великобритания, Германия, Франция, Италия, Испания, Мексика и Бразилия)	США: 45%; Великобритания: 48%; Германия: 45%; Франция: 48%; Италия: 53%; Испания: 50%; Мексика: 55%; Бразилия: 51%	20–75	Случайный набор номера и собеседование с помощью компьютерной телефонной беседы. Стандартизированный опросник	Общая частота ЭД в исследовании MALES составила 16%	Возраст, высокое артериальное давление, проблемы с сердцем или стенокардия, высокий уровень холестерина, сахарный диабет, депрессия или тревожность
2004	Shiri и соавт. [238]	2198 мужчин; когорта, стратифицированная по дате рождения (Финляндия)	70%	50, 60 и 70 лет при первом опросе и 55, 65 и 75 лет при втором опросе	Самостоятельно заполняемый опросник (два раза с разницей 5 лет)	Частота ЭД легкой степени – 48% Частота ЭД умеренной степени – 15,2% Частота полной ЭД – 13,2%	Возраст, сахарный диабет, артериальная гипертензия, заболевания сердца, цереброваскулярные заболевания, курение

2005	Laumann и соавт. [188] *GSSAB	13 750 мужчин; рандомная выборка (по всему миру)	19%	40–80	Телефонный опрос (случайный набор номера)	Общая частота ЭД составила: в Северной Европе – 13,3%; в Южной Европе – 12,9%; на Западе (без Европы) – 20,6%; в Центральной/Южной Африке – 13,7%; на Среднем Востоке – 14,1%; в Юго-Восточной Азии – 28,1%	Возраст
2005	Moreira и соавт. [239]	750 мужчин; рандомная выборка (Испания)	23%	40–80	Телефонный опрос (случайный набор номера)	Общая частота ЭД составила 12,7%	Возраст
2005	Moreira и соавт. [240]	750 мужчин; рандомная выборка (Германия)	17,4%	40–80	Телефонный опрос (случайный набор номера)	Общая частота ЭД составила 7,9%	Возраст
2005	Moreira Junior и соавт. [241]	471 мужчина; рандомная выборка (Бразилия)	18%	40–80	Телефонный опрос (случайный набор номера)	Общая частота ЭД составила 13,1%	Возраст, депрессия
2006	Brock и соавт. [242]	500 мужчин; рандомная выборка (Канада)	9,7%	40–80	Телефонный опрос (случайный набор номера)	Общая частота ЭД составила 16%	Возраст, депрессия, сахарный диабет
2007	De Almeida Claro и соавт. [243]	2000 мужчин; рандомная выборка (Бразилия)	Не описано	> 20	Стандартизированное интервью самостоятельно заполняемым опросником (МИЭФ)	Общая частота ЭД составила 1,7% Частота ЭД в возрасте 20–30 лет – 0,2% Частота ЭД в возрасте 41–50 лет – 0,22% Частота ЭД в возрасте 51–60 лет – 2,8% Частота ЭД в возрасте > 61 года – 7,0%	Возраст
2007	Ahn и соавт. [244]	1570 мужчин; рандомное популяционное исследование со стратификацией по стране пребывания	Не описано	40–79	Самостоятельно заполняемый опросник (МИЭФ-5)	Общая частота описываемой ЭД составила 13,4% Показатель шкалы МИЭФ-5 < 17 баллов – 32,4% По данным одного вопроса: частота ЭД в возрасте 40–49 лет – 4,2%; частота ЭД в возрасте 50–59 лет – 13,0%; частота ЭД в возрасте 60–69 лет – 30,1%; частота ЭД в возрасте 70–79 лет – 41,1%	Возраст, отсутствие партнерши, низкий доход, сахарный диабет, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, заболевания сердца, скелетно-мышечные заболевания, алкоголь, депрессия, употребление кофе

2008	Moreira и соавт. [245]	750 мужчин; рандомная выборка (Австралия)	16,9%	40–80	Телефонный опрос (случайный набор номера)	Общая частота ЭД составила 32%	Возраст
2008	Chew и соавт. [246]	1580 мужчин; рандомная выборка (Австралия)	37,3%	> 20	Опрос по почте Самостоятельно заполняемый опросник (МИЭФ-5)	Частота ЭД в возрасте 20–29 лет – 15,7% Частота ЭД в возрасте 30–39 лет – 8,7% Частота ЭД в возрасте 40–49 лет – 12,9% Частота ЭД в возрасте 50–59 лет – 31,6% Частота ЭД в возрасте 60–69 лет – 52,4% Частота ЭД в возрасте 70–79 лет – 69,4% Частота ЭД в возрасте старше 80 лет – 68,2%	Возраст, семейное положение
2008	Teles и соавт. [247]	3067 мужчин; рандомная выборка (Португалия)	81,3%	40–69	Самостоятельно заполняемый опросник, включая МИЭФ	Общая частота ЭД составила 48,1% Частота ЭД в возрасте 40–49 лет – 29% Частота ЭД в возрасте 50–59 лет – 50% Частота ЭД в возрасте 60–69 лет – 74%	Возраст, сахарный диабет, сердечная недостаточность, психиатрические заболевания
2008	Moreira и соавт. [248]	750 мужчин; рандомная выборка (Великобритания)	17%	40–80	Телефонный опрос (случайный набор номера)	Общая частота ЭД составила 17,8%	Возраст
2009	Laumann и соавт. [249]	742 мужчины; рандомная выборка (США)	9%	40–80	Телефонный опрос (случайный набор номера)	Общая частота ЭД составила 22,5%	Возраст, депрессия
2009	Buvat и соавт. [250]	750 мужчин; рандомная выборка (Франция)	23,8%	40–80	Телефонный опрос (случайный набор номера)	Общая частота ЭД составила 15%	Возраст
2010	Corona и соавт. [251]	3369 мужчин; рандомное популяционное исследование (Европа: Италия, Бельгия, Великобритания, Испания, Польша, Венгрия, Эстония)	40%	40–80	Самостоятельно заполняемый опросник	Общая частота ЭД составила 30% Частота ЭД в возрасте 40–49 лет – 6% Частота ЭД в возрасте 50–59 лет – 19% Частота ЭД в возрасте 60–69 лет – 38% Частота ЭД в возрасте старше 70 лет – 64%	Возраст, депрессия, СНМ, ССЗ, сахарный диабет, ожирение

2016	Oyelade и соавт. [252]	241 мужчина; рандомное срезовое популяционное исследование (Нигерия)	99%	30–80	Самостоятельно заполняемый опросник (МИЭФ-5)	Общая частота ЭД в исследовании составила 58,9%	Возраст, сахарный диабет, артериальная гипертензия, атеросклероз, дислипидемия, СНМ, образование, месячный доход
2017	Cayan и соавт. [253]	2760 мужчин; рандомное популяционное исследование (Турция)	Не описано	≥ 40	Самостоятельно заполняемый опросник (МИЭФ-5)	Частота ЭД в возрасте ≥ 40 лет – 33% Частота ЭД в возрасте 40–49 лет – 17% Частота ЭД в возрасте 50–59 лет – 35,5% Частота ЭД в возрасте 60–69 лет – 68,8% Частота ЭД в возрасте ≥ 70 лет – 82,9%	Возраст, сахарный диабет, артериальная гипертензия, атеросклероз, дислипидемия, СНМ, образование, месячный доход
2017	Quilter и соавт. [254]	Рандомно выбранная стратифицированная по возрасту популяция, включая 2000 мужчин (Новая Зеландия)	30%	40–70	Самостоятельно заполняемый опросник (МИЭФ-5) и инструмент для оценки, состоящий из одного вопроса	Общая частота ЭД составила 42% (легкой степени – 22%, легкой/умеренной – 10%, умеренной – 6%, тяжелой – 4%)	Возраст, тревожность или депрессия

** Распространенность ЭД оценивали в четырех базовых исследованиях:*

MMAS (Massachusetts Male Aging Study); NHSLS (National Health of Social Life Survey); MALES (Multi-national men's Attitudes to Life Events and Sexuality); GSSAB (Global Study of Sexual Attitudes and Behaviours).

Таблица 8. Показатели распространенности преждевременной эякуляции [171]

Год	Авторы	Метод сбора данных	Метод набора мужчин	Критерии	Распространенность	Число мужчин
1998	Dunn и соавт. [255]	Почта	Реестр общей практики – рандомная стратификация	Трудности с преждевременной эякуляцией	14% (за последние 3 месяца)	617
					31% (пожизненная)	618
1999	Laumann и соавт. (NHSLS) [177]	Интервью	Нет данных	Быстрое наступление эякуляции в течение 12 месяцев	31%	1410
2002	Fugl-Meyer и Fugl-Meyer [256]	Интервью	Популяционный реестр	Нет данных	9%	1475
2004	Rowland и соавт. [257]	Опросник по почте	Интернет-панель	DSM IV	16,3%	1158
2004	Nolazco и соавт. [258]	Интервью	Приглашение в амбулаторную клинику	Быстрая или преждевременная эякуляция	28,3%	2456

2005	Laumann и соавт. [188]	Интервью с телефонистом/ опросник по почте	Рандомный (систематиче-ский) набор	Быстрое наступление эякуляции в течение 12 месяцев	23,75% (4,26% часто)	13 618
2005	Basile Fasolo и соавт. [259]	Клиницистом	Приглашение в амбулаторную клинику	DSM IV	21,2%	12 558
2005	Stulhofer и соавт. [260]	Интервью	Стратифициро-ванный набор	Частая эякуляция в течение менее чем 2 минут	9,5%	601
2007	Porst и соавт. (PEPA) [178]	Интернет-опрос Самостоятельное описание	Интернет-панель	Контроль над эякуляцией, дистресс	22,7%	12 133
2008	Shindel и соавт. [261]	Опросник	Мужчины из пар, обследуемых по поводу бесплодия	Описываемая пациентом ПЭ	50%	73
2009	Brock и соавт. [262]	Телефонное интервью	Интернет-опрос	DSM III	16%	3816
				Контрольная группа	26%	
				Дистресс	27%	
2010	Traeen and Stigum [221]	Опросник по почте + интернет	Интернет-интервью + рандомизация		27%	11 746 + 1671
2010	Son и соавт. [263]	Опросник	Интернет-панель (младше 60 лет)	DSM IV	18,3%	600
2010	Amidu и соавт. [264]	Опросник	Нет данных	Нет данных	64,7%	255
2010	Liang и соавт. [265]	Нет данных	Нет данных	ISSM	15,3%	1127
2010	Park и соавт. [266]	Опросник по почте	Стратифициро-ванный набор	Жалобы на ПЭ	27,5%	2037
2010	Vakalopoulos и соавт. [267]	Опрос «один на один»	Популяционная когорта	EED	58,43%	522
				ISSM Пожизненная эякуляция	17,7%	
2010	Hirshfeld и соавт. [218]	Интернет-опрос	Онлайн-реклама в США и Канаде	Быстрое наступление эякуляции в течение 12 месяцев	34%	7001
2011	Christensen и соавт. [268]	Интервью + опросник	Популяционный реестр (рандомный)	Нет данных	7%	5552
2011	Serefoglu и соавт. [179]	Интервью	Стратифициро-ванный набор	Жалобы на ПЭ	20,0%	2593
2011	Son и соавт. [269]	Опросник	Интернет-панель	ЛВИЭ ≤ 5 минут, отсутствие контроля над эякуляцией, дистресс	10,5%	334

2011	Tang и Khoo [270]	Интервью	В условиях первичного звена	≥ 9 баллов по шкале PEDT	40,6%	207
2012	Mialon и соавт. [271]	Опросник по почте	Удобная выборка (18–25 лет)	Контроль над эякуляцией, дистресс	11,4%	2507
2012	Shaeer и Shaeer [272]	Интернет-опрос	Онлайн-реклама в арабских странах	Эякуляция до желаемого времени, по крайней мере иногда	83,7%	804
2012	Shindel и соавт. [273]	Интернет-опрос	Онлайн-реклама, направленная на MSM, + распределение приглашений в организации, относящиеся к MSM	≥ 9 баллов по шкале PEDT	8–12%	1769
2012	McMahon и соавт. [274]	Компьютер-ассистированное интервью, онлайн или личное заполнение	Нет данных	≥ 11 баллов по шкале PEDT	16%	4997
				Описываемая пациентом (всегда/почти всегда)	13%	
2012	Lotti и соавт. [275]	Интервью	Мужчины, обращающиеся по поводу бесплодия	≥ 9 баллов по шкале PEDT	15,6%	244
2013	Zhang и соавт. [276]	Интервью	Рандомно стратифицированная выборка женатых мужчин в возрасте 30–60 лет	Описываемая пациентом ПЭ	4,7%	728
2013	Lee и соавт. [277]	Интервью	Рандомно стратифицированная выборка	≥ 11 баллов по шкале PEDT	11,3%	2081
				Описываемая пациентом	19,5%	
				ЛВИЭ < 1 минуты	3%	1035
2013	Gao и соавт. [180]	Интервью	Рандомно стратифицированная выборка моногамных гетеросексуальных мужчин в Китае	Описываемая пациентом ПЭ	25,8%	3016
2013	Hwang и соавт. [278]	Опрос семейных пар	Семейные гетеросексуальные пары в Корее	Измеренное ЛВИЭ < 2 минут	21,7%	290
				> 11 баллов по шкале PEDT	12,1%	
2013	Vansintejan и соавт. [279]	Интернет-опрос	Онлайн-реклама и флаеры для гомосексуальных мужчин в Бельгии (только ВИЧ-положительным)	Показатель шкалы IPE < 50% от максимального	4%	72

2013	Shaeer и соавт. [280]	Интернет-опрос	Англоговорящие мужчины старше 18 лет, проживающие большую часть жизни в США, вне зависимости от личных интересов и предпочтений в Интернете	Критерии ISSM [175]	6,3%	1133
				PEDT	49,6%	
				Описываемая пациентом (без фильтрации)	77,6%	
				Описываемая пациентом (с фильтрацией)	14,4%	
2016	Karabakan [281]	Интервью (выраженное искажение в сторону молодых мужчин)	Студенты полицейских академий в возрасте 24–30 лет, которые проходили стандартное урологическое обследование	> 10 баллов по шкале PEDT	9,2%	1000
2017	Gao и соавт. [282]	Полевой опрос с личным интервью	Мужчины в возрасте 20–68 лет в 5 городах в провинции Аньхой	Описываемое пациентом ЛВИЭ	Пожизненная ПЭ 10,98%	1239
					Приобретенная ПЭ 21,39%	

DMS – Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders); ISSM – Международное общество сексуальной медицины; PEDT – диагностический инструмент ПЭ (Premature Ejaculation Diagnostic Tool); IPE – индекс ПЭ (Index of Premature Ejaculation).

5. Лечение эректильной дисфункции

5.1. Определение и классификация

Эрекция представляет собой сложный физиологический процесс, который основан на взаимодействии между неврологическим, сосудистым и эндокринным компонентами и включает расширение артерий, расслабление гладкой трабекулярной мускулатуры и активацию корпоровенооккклюзионного механизма [283]. ЭД определяется как постоянная неспособность достичь и поддерживать эрекцию, достаточную для успешного полового акта [284]. ЭД затрагивает физическое и психическое здоровье, а также оказывает значительное влияние на качество жизни самого пациента и его партнерши [166, 285–287].

Накапливаются данные о том, что ЭД повышает риск сердечно-сосудистых явлений, включая инфаркт миокарда, цереброваскулярные осложнения и смерть по всем причинам заболевания с тенденцией к увеличению риска сердечно-сосудистой смертности [288]. Вследствие этого ЭД может быть ранним проявлением поражения коронарных артерий и периферических сосудов, поэтому ее следует рассматривать не только с позиций качества жизни, но также в качестве потенциального маркера ССЗ [289–291]. При анализе показано, что скрининг пациентов с ЭД на ССЗ является экономически целесообразным для вторичной профилактики обоих состояний, что приводит к значительному сокращению расходов по отношению к диагностике ССЗ при появлении клинических симптомов [292].

На основании этиологии ЭД часто классифицируют на три типа, включая органическую, психогенную и смешанную. Однако следует с осторожностью использовать эту классификацию, поскольку большинство случаев на самом деле имеет смешанную этиологию. По этой причине лучше использовать термины «первично органическая» или «первично психогенная».

5.2. Факторы риска

ЭД связана со стандартными немодифицируемыми и модифицируемыми факторами риска, включая возраст, сахарный диабет, дислипидемию, артериальную гипертензию, ССЗ, ИМТ/ожирение, метаболический синдром, гиперхолестеринемию, отсутствие физических упражнений и курение (имеется положительная дозозависимая связь между количеством сигарет и длительностью курения) [286, 290,

293–300]. Кроме того, имеется связь между ЭД и лекарственными препаратами для лечения ССЗ (тиазидные диуретики и бета-блокаторы, кроме небиволола, оказывают выраженное негативное влияние на эректильную функцию, в то время как более новые препараты, например ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина и кальциевых каналов, не влияют или даже положительно влияют на эрекцию) [290, 301, 302], фибрилляцией предсердий [303], гипертиреозом [20], дефицитом витамина D [304, 305], гиперурикемией [306] и депрессией [307]. В литературе не показано убедительной связи между ЭД и гипотиреозом и гиперпролактинемией [20].

В различных исследованиях показано, что изменение образа жизни [308], включая физическую активность [309] и снижение веса [310], а также фармакотерапия [48, 49], направленные на сердечно-сосудистые факторы риска, позволяют улучшить сексуальную функцию у мужчин с ЭД. В метаанализе обнаружено положительное влияние статинов, снижающих уровень холестерина, на эректильную функцию [313, 314]. Чтобы установить степень влияния физической нагрузки или других изменений образа жизни на профилактику или лечение ЭД, необходимо провести больше контролируемых проспективных исследований [308].

В эпидемиологических исследованиях также выявлены другие факторы риска, которые могут быть связаны с ЭД, включая расстройства сна [315], обструктивное апноэ во сне [316], псориаз [317–319], подагрический артрит [320], анкилозирующий спондилит [321], неалкогольный стеатогепатит [322], другие хронические заболевания печени [323], хронический периодонтит [324], открытоугольную глаукому [325], воспалительные заболевания кишечника [326], синдром хронической усталости [327] и аллергический ринит [328].

ЭД часто связана с другими урологическими состояниями и вмешательствами (табл. 9). В эпидемиологических исследованиях также получены убедительные доказательства связи между СНМ/ДГПЖ и сексуальной дисфункцией, вне зависимости от возраста, других сопутствующих заболеваний и факторов образа жизни [329]. В исследовании Multinational Survey on the Aging Male (MSAM-7), проводимом в США, Франции, Германии, Италии, Голландии, Испании и Великобритании, систематически изучали связь между СНМ и сексуальной дисфункцией более чем у 12 000 мужчин в возрасте 50–80 лет. Из 83% мужчин, которые сохраняли сексуальную активность, общая частота СНМ составила 90%, ЭД – 49%, а полного отсутствия эрекции – 10%. Кроме того, общая частота расстройств эякуляции составила 46% [236]. Вне зависимости от метода хирургическое лечение ДГПЖ/СНМ не оказывает влияния на эректильную функцию. В зависимости от уменьшения выраженности нарушений мочеиспускания даже наблюдается некоторое улучшение эректильной функции [330, 331]. Описана связь между ЭД и хроническим простатитом/синдромом хронической тазовой боли [332] и синдромом болезненного мочевого пузыря/интерстициальным циститом, преимущественно у молодых мужчин [333]. Риск ЭД увеличивается после биопсии ПЖ под ультразвуковым наведением [335] и открытой уретропластики, особенно при стриктурах задней уретры [336].

Таблица 9. Урологические заболевания, связанные с ЭД

Урологическое заболевание	**Связь с ЭД**
СНМ/ДГПЖ [329]	В зависимости от тяжести СНМ и возраста пациента/характеристик популяции: отношение шансов (ОШ) ЭД у пациентов с СНМ/ДГПЖ варьирует от 1,52 до 28,7, а распространенность – от 58 до 80%
Хирургическое лечение ДГПЖ/СНМ (трансуретральная резекция, лазерные, открытые, лапароскопические операции и др.) [330]	В целом отсутствие значимых различий в показателях эректильной функции после операции
Хронический простатит/синдром хронической тазовой боли [332]	Распространенность ЭД составляет 29% (24–33%, 95% ДИ), диапазон в исследованиях: 11–56%
Синдром болезненного мочевого пузыря/интерстициальный цистит [333]	ОШ для синдрома болезненного мочевого пузыря/интерстициального цистита у пациентов с ЭД. В целом: ОШ (скорректированное) = 1,75 (1,12–2,71, 95% ДИ) Возраст ≥ 60 лет: ОШ (скорректированное) = 1,07 (0,41–2,81, 95% ДИ) Возраст 40–59 лет: ОШ (скорректированное) = 1,44 (1,02–2,12, 95% ДИ) Возраст 18–39 лет: ОШ (скорректированное) = 10,40 (2,93–36,94, 95% ДИ)
ПЭ [334]	ОШ для ЭД у пациентов с ПЭ = 3,68 (2,61–5,68, 95% ДИ)
Уретропластика при стриктурах задней уретры [336]	ОШ для ЭД у пациентов после операции = 2,51 (1,82–3,45, 95% ДИ)

5.3. Патофизиология

Патофизиология ЭД может быть васкулогенной, нейрогенной, анатомической, гормональной, лекарственно-индуцированной и/или психогенной (табл. 10) [283]. В большинстве случаев многочисленные патофизиологические процессы обладают сочетанным отрицательным влиянием на эректильную функцию.

Предложенное разделение ЭД по этиологии и патофизиологии является преимущественно дидактическим. В большинстве случаев ЭД обусловлена одним органическим патофизиологическим фактором и очень часто, если не всегда, психологическом компонентом. Кроме того, органические компоненты могут отрицательно влиять на эректильную функцию различными и пересекающимися патофизиологическими путями. Информация в табл. 10 представлена только для диагностических целей (наряду с сопутствующими факторами риска для каждой категории).

Таблица 10. Патофизиология ЭД

Васкулогенная
• Вредные привычки (например, курение) • Отсутствие регулярной физической нагрузки • Ожирение • Сердечно-сосудистая патология (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, патология периферических сосудов) • Сахарный диабет 1 и 2 типа; гиперлипидемия, метаболический синдром, гипергомоцистеинемия • Обширные хирургические вмешательства (радикальная простатэктомия) или лучевая терапия (области таза или забрюшинного пространства)
Нейрогенная
Центральные причины
• Нейродегенеративные заболевания (рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, множественная системная атрофия) • Травма или заболевания спинного мозга • Инсульт • Опухоли центральной нервной системы
Периферические причины
• Сахарный диабет 1 и 2 типа • Хроническая почечная недостаточность, хроническая печеночная недостаточность • Полинейропатия • Обширные хирургические вмешательства (радикальная простатэктомия) или лучевая терапия (области таза или забрюшинного пространства) • Операции на уретре (стриктура уретры, уретропластика)
Анатомическая или структурная
• Гипоспадия, эписпадия, микропенис • Фимоз • Болезнь Пейрони • Рак полового члена (другие опухоли наружных половых органов)
Гормональная
• Сахарный диабет; метаболический синдром • Гипогонадизм (любого типа) • Гиперпролактинемия • Гипертиреоз • Гипер- и гипокортицизм (болезнь Кушинга и др.) • Пангипопитуитаризм и множественные нарушения эндокринных функций
Смешанная патофизиология
• Хронические системные заболевания (сахарный диабет, артериальная гипертензия, метаболический синдром, хроническая почечная недостаточность, хронические болезни печени, гипергомоцистеинемия, обструктивное апноэ во сне и т.д.) • Псориаз, подагрический артрит, анкилозирующий спондилит, неалкогольная жировая болезнь печени, хронический периодонтит, открытоугольная глаукома, воспалительные заболевания кишечника, синдром хронической усталости, аллергический ринит, синдром обструктивного апноэ во сне, депрессия • Ятрогенные причины (биопсия ПЖ под ультразвуковым контролем и т.д.)

Вызванная лекарственной терапией
• Антигипертензивные препараты (тиазидные диуретики, β-блокаторы) • Антидепрессанты (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические) • Антипсихотические препараты • Антиандрогенные препараты (аналоги и антагонисты ГНРГ, ингибиторы 5α-редуктазы) • Наркотические средства (героин, кокаин, марихуана, метадон, синтетические препараты, анаболические стероиды, злоупотребление алкоголем и др.)
Психогенная
• Генерализованный тип (например, недостаток сексуального возбуждения и трудности при интимной близости) • Ситуационный тип (например, связанная с партнершей, внешней обстановкой или стрессом)
Травма
Перелом полового члена Перелом костей таза

** Анализ симметрии показал, что сердечно-сосудистые препараты не оказывают выраженного влияния на риск последующего назначения препаратов от ЭД. При этом в анализе оценивали только краткосрочный риск [337].*

5.3.1. Развитие эректильной дисфункции после радикальной простатэктомии, лучевой терапии и брахитерапии

Операции на органах малого таза, особенно при онкологических заболеваниях (радикальная простатэктомия (РПЭ) [338], радикальная цистэктомия [339] и операции при колоректальном раке [340]), могут негативно влиять на эректильную функцию и общее сексуальное здоровье. Наиболее важным причинным фактором является повреждение сосудисто-нервных пучков, которые контролируют сложный механизм эрекции. Сохранение сосудисто-нервных пучков (частичное или полное) во время операции называется нервосбережением. Операции, сопровождающиеся повреждением сосудисто-нервных пучков, приводят к ЭД, хотя в течение последних нескольких десятилетий развиваются нервосберегающие методики. Данный подход применим при всех типах вмешательств, потенциально влияющих на эректильную функцию, хотя к настоящему времени только для хирургического лечения РПЖ получены убедительные данные по патофизиологической связи с ЭД [341–343].

ЭД может развиваться не только после хирургического лечения, но и после дистанционной лучевой терапии и брахитерапии, проводимых при РПЖ. Во избежание перелечивания клинически незначимого локализованного РПЖ низкого риска развивается концепция активного наблюдения, чтобы уменьшить возможные функциональные последствия (включая ЭД). Примечательно, что даже при активном наблюдении эректильная функция может ухудшаться (как и сексуальное самочувствие в целом) [344–346].

К настоящему времени в исследовании Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) получены наиболее убедительные сравнительные данные по исходам, сообщаемым пациентами (PROMS), в том числе по эректильной функции, для различных методов лечения локализованного РПЖ. В данном исследовании рандомизировали 1643 пациента в группы активного лечения (РПЭ или лучевая терапия) и активного мониторинга. Длительность наблюдения составила 6 лет [347]. Сексуальную функцию, включая эректильную, и влияние сексуальной функции на показатели качества жизни оценивали с помощью Expanded Prostate Cancer Index Composite с 26 вопросами (EPIC-26) [348, 349]. Исходно у 67% пациентов эрекция была достаточной для полового акта. Через 6 месяцев данный показатель снизился до 52% в группе активного мониторинга, 22% в группе лучевой терапии и 12% в группе РПЭ. Примечательно, что с течением времени самая плохая тенденция наблюдалась в группе РПЭ (у 21% пациентов была достаточная ригидность для полового акта через 3 года по сравнению с 17% через 6 лет). В группе лучевой терапии пропорция мужчин с достаточной ригидностью повысилась через 12 месяцев по сравнению с 6 месяцами, с последующим снижением до 27% через 6 лет. В группе активного мониторинга пропорция снижалась ежегодно – с 41% через 3 года до 30% через 6 лет [347].

РПЭ (любым доступом: открытая, лапароскопическая или робот-ассистированная) – широко распространенная операция, которая проводится пациентам с клинически локализованным РПЖ промежуточного и высокого риска и ожидаемой продолжительностью жизни не менее 10 лет, с учетом состояния здоровья и сопутствующих заболеваний [350, 351]. РПЭ имеет специфические последствия, которые влияют на качество жизни, связанное со здоровьем. Необходимо тщательно информировать пациентов перед РПЭ (вне зависимости от доступа) о значительном риске изменений сексуальной функции, помимо ЭД, включая снижение либидо, изменение оргазма, анэякуляцию, изменения, подобные болезни Пейрони, и уменьшение длины полового члена [343]. Значение данных показателей в последнее время возросло, поскольку РПЖ выявляется все чаще как у молодых, так и у пожилых

пациентов [352–354]. Даже несмотря на методологические недостатки исследований, в частности различия в описании результатов и методах оценки ЭД [341, 356], частота послеоперационной ЭД составляет 25–75% [355]. Показатели спонтанного восстановления эректильной функции составляют 20–25%, и они несильно изменились за последние 17 лет, несмотря на повышенное внимание к послеоперационным протоколам реабилитации и улучшение хирургической техники [356–358].

Возраст пациента, исходная эректильная функция и количество операций, а следовательно, и возможность сохранения сосудисто-нервных пучков представляются основными факторами для получения оптимальных показателей сохранения эректильной функции [342, 353, 355, 359]. По этой причине идеальными кандидатами для нервосберегающей РПЭ являются больные с хорошей эректильной функцией до операции [352, 353]. Важное клиническое значение в отношении послеоперационного восстановления эректильной функции имеет временной аспект. По данным литературы, эректильная функция может восстанавливаться в течение нескольких лет после РПЭ (до 48 месяцев) [360]. Кроме того, по мнению различных авторов, в послеоперационном периоде нужно как можно раньше начинать реабилитацию эректильной функции (любого вида) [352, 355], хотя, по данным литературы, пропорция пациентов, отмечающих восстановление спонтанных эрекций, не изменяется.

К настоящему времени получены противоречивые данные по влиянию различных хирургических доступов (например, робот-ассистированной РПЭ). В раннем систематическом обзоре показано преимущество в показателях восстановления эрекции через 12 месяцев в пользу робот-ассистированной РПЭ по сравнению с позадилонной РПЭ [361], при этом различия между лапароскопической и робот-ассистированной РПЭ статистически незначимы. В ряде работ подтверждено, что вероятность восстановления эректильной функции после робот-ассистированной РПЭ в два раза выше, чем после открытой РПЭ [362]. В проспективном контролируемом нерандомизированном исследовании пациентов, которым проводилась РПЭ в 14 клиниках Швеции, сравнивали робот-ассистированную и открытую РПЭ. Результаты свидетельствуют о небольшом преимуществе в эректильной функции после робот-ассистированной РПЭ [363]. Напротив, в рандомизированном контролируемом исследовании III фазы, в котором сравнивали два доступа, функциональные результаты через 12 недель были сопоставимы [365]. Следует отметить проблему различий в оценке эректильной функции, для которой используются разные PROMS (МИЭФ, МИЭФ-5, EPIC 26, Sexual Health Inventory for Men и т.д.); кроме того, необходимо переоценить применяемые объективные и валидированные пороги (нормализация показателей или возвращение к исходной эректильной функции) [341].

ЭД часто развивается после дистанционной лучевой терапии и брахитерапии, проводимых при РПЖ. По данным систематического обзора и метаанализа, включавшего пациентов после лучевой терапии (65%), брахитерапии (31%) или их комбинации (4%), частота ЭД через год составляет 34%, через 5,5 лет – 57% [366, 367]. Аналогичные данные получены для стереотаксической лучевой терапии – у 26–55% мужчин с исходно нормальной сексуальной функцией развивается ЭД через 60 месяцев [368].

Недавно появились новые методы лечения клинически локализованного РПЖ, включая абляцию всей железы или фокальную терапию, с целью селективного воздействия на опухоль и уменьшения осложнений со стороны сексуальной функции путем сохранения сосудисто-нервных пучков. Данные методы включают терапию высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком (HIFU), криотерапию, фокальную таргетную сосудистую фотодинамическую терапию с использованием паделипорфина и фокальную лучевую терапию (брахитерапия или CyberKnife®). Хотя они в меньшей степени влияют на эректильную функцию, в литературе отсутствуют среднесрочные и отдаленные онкологические результаты, поэтому необходимо провести проспективные рандомизированные исследования для сравнения функциональных и онкологических результатов данных методов [369, 370].

5.3.2. Резюме по данным литературы по эпидемиологии/этиологии/патогенезу эректильной дисфункции

Резюме по данным литературы	**УД**
ЭД распространена во всех странах мира	2b
У ЭД и ССЗ одинаковые факторы риска	2b
Изменение образа жизни (регулярная физическая нагрузка и снижение индекса массы тела) может улучшить эректильную функцию	1b
ЭД – это не заболевание, а симптом. Некоторым больным не проводится правильное обследование, или они получают неправильное лечение по поводу лежащего в основе ЭД заболевания или состояния	4
ЭД часто возникает после РПЭ, вне зависимости от техники операции	2b
ЭД часто возникает после дистанционной лучевой терапии и брахитерапии	2b
ЭД часто возникает после криотерапии и HIFU	2b

5.4. Диагностика (первичная)

5.4.1. Медицинский и сексуальный анамнез

Первым шагом при оценке ЭД всегда должен подробный сбор медицинского и сексуального анамнеза пациента и, по возможности, его партнерши [371]. Во время сбора анамнеза важно обеспечить пациенту комфортную обстановку. В такой ситуации больному будет легче отвечать на вопросы, связанные с ЭД и другими аспектами сексуального анамнеза, а врачу будет легче объяснить диагноз и подходы к лечению самому пациенту и его партнерше. На рисунке 3 представлен минимальный объем диагностики (первичная диагностика) пациентов с ЭД.

Сексуальный анамнез может включать информацию о предыдущих и настоящих сексуальных связях, эмоциональном состоянии на текущий момент, начале и продолжительности ЭД, а также предыдущих консультациях и лечении. Важное значение имеет состояние сексуального здоровья партнера(ов), если доступно. Необходимо составить подробное описание ригидности и длительности эрекции при сексуальном возбуждении и спонтанной утренней эрекции, а также проблем с сексуальным влечением, возбуждением, эякуляцией и оргазмом [372, 373]. Валидированные психометрические опросники, например Международный индекс эректильной функции (МИЭФ) [80], помогают оценить различные параметры сексуальной функции (половое влечение, эректильную функцию, оргазм, эякуляцию, половой акт и общую удовлетворенность сексуальными отношениями), а также определить эффективность применяемых методов лечения. Аналогично, структурированное интервью позволяет выявить и количественно оценить различные факторы, влияющие на эректильную функцию [374].

Психометрический анализ также показывает необходимость использования шкалы твердости эрекции для оценки ригидности полового члена в клинической практике и исследованиях [375]. При наличии депрессии рекомендуется использование шкалы Beck Depressive Inventory [376], которая является одной из наиболее широко применяемых. Для ее заполнения пациенту требуется около 10 минут, и она позволяет определить уровень депрессии (от «нормального настроения» до «крайне выраженной депрессии»).

Необходимо проводить скрининг больных в отношении симптомов гипогонадизма (дефицита тестостерона), включая снижение работоспособности, либидо, усталость и когнитивные расстройства (см. разделы 3.5 и 3.6), а также СНМ. В этой связи, хотя СНМ/ДГПЖ не является противопоказанием для лечения мужчин с возрастным гипогонадизмом, оценка тяжести СНМ имеет клинически важное значение [7].

5.4.2. Физикальное исследование

Каждый пациент должен пройти физикальное исследование, преимущественно мочеполовой, эндокринной, сердечно-сосудистой и нервной систем [377, 378]. При физикальном обследовании может быть выявлено скрытое заболевание, например болезнь Пейрони, предопухолевые или злокачественные образования половых органов, увеличение или неоднородность ПЖ, наличие узлов либо признаки и симптомы, указывающие на гипогонадизм (маленький размер яичек, изменения вторичных половых признаков).

При сборе медицинского и сексуального анамнеза необходимо обязательно оценить аномалии полового члена на момент осмотра или в анамнезе (гипоспадия, врожденное искривление или болезнь Пейрони с сохраненной ригидностью).

Следует определить артериальное давление и частоту сердечных сокращений, если их не измеряли за последние 3–6 месяцев. У каждого пациента с сопутствующей патологией (например, метаболическим синдромом) необходимо определять ИМТ или окружность талии.

5.4.3. Лабораторная диагностика

Лабораторную диагностику необходимо проводить на основании жалоб, а также факторов риска. Во всех случаях проводится анализ уровня глюкозы натощак, гликированного гемоглобина и липидного профиля, если этого не было сделано в последние 12 месяцев. Гормональное исследование включает уровень общего тестостерона в раннее утреннее время. При необходимости следует определять уровень биодоступного или свободного тестостерона (рассчитанного по формуле). Следует отметить, что пороговый уровень тестостерона для поддержания эрекции низкий и ЭД обычно развивается только при тяжелом гипогонадизме (см. разделы 3.5 и 3.6) [20, 51, 294, 379]. При наличии соответствующих симптомов показаны дополнительные анализы, например уровень ПСА [381], пролактина и ЛГ [382]. Хотя физикальное исследование и лабораторная диагностика в большинстве случаев не позволяют выявить точную причину ЭД, нельзя упускать возможность определить важные сопутствующие заболевания [378].

Рис. 3. Минимальный объем диагностики (первичная диагностика) пациентов с ЭД

5.4.4. Сердечно-сосудистая система и сексуальная активность: пациент группы риска

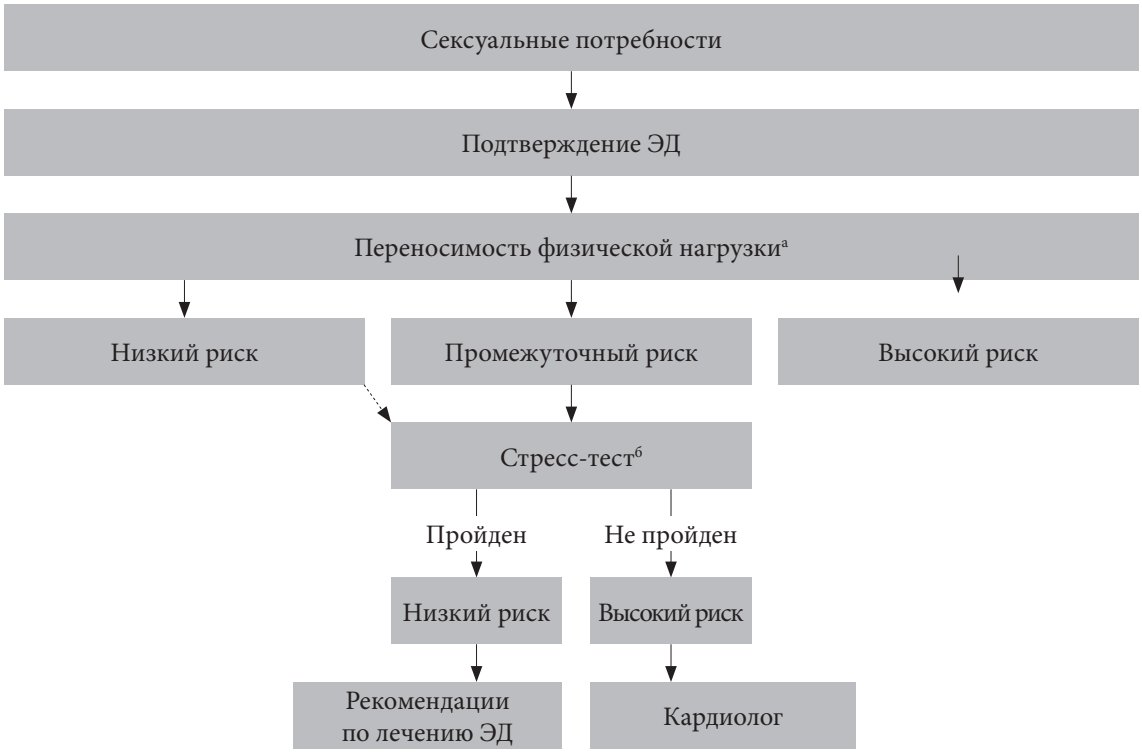
У пациентов, которые обращаются за лечением сексуальной дисфункции, часто имеются ССЗ. Результаты эпидемиологических исследований указывают на взаимосвязь между сердечно-сосудистыми и метаболическими факторами риска и сексуальной дисфункцией как у мужчин, так и у женщин [383]. ЭД позволяет улучшить чувствительность скрининга на бессимптомные ССЗ у мужчин с сахарным диабетом [384, 385]. ЭД повышает риск ССЗ, ишемической болезни сердца, инсульта, общей смертности, и эта корреляция, по-видимому, не зависит от наличия традиционных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений [289, 290, 386, 387]. В продольном обсервационном исследовании 965 пациентов без заболеваний сердечно-сосудистой системы показано, что у молодых мужчин (< 50 лет) с сохраняющейся ЭД выше риск Фрамингэма, независимо от традиционных факторов сердечно-сосудистого риска [388].

Настоящие рекомендации ЕАУ по лечению пациентов с ЭД представляют собой адаптированные опубликованные ранее рекомендации Принстонской согласительной конференции по сексуальной дисфункции и сердечно-сосудистому риску [389]. Консенсус Принстонской конференции (группы экспертов) направлен на оптимизацию сексуальной функции и поддержание сердечно-сосудистой системы [389–391]. В зависимости от сердечно-сосудистого риска пациентов с ЭД можно разделить на три группы (табл. 11), которые служат основой для лечебного алгоритма перед началом или возобновлением сексуальной активности (рис. 3). Специалист также может оценить риск сексуальной активности у большинства пациентов по уровню их толерантности к физической нагрузке, которую можно определить при сборе анамнеза [312].

Таблица 2. Стратификация сердечно-сосудистого риска (на основании 2-й и 3-й Принстонских конференций [389, 391])

Группа низкого риска	Группа промежуточного риска	Группа высокого риска
Отсутствие симптомов, < 3 факторов риска ИБС (за исключением пола)	3 фактора риска ИБС и более (за исключением пола)	Аритмии высокого риска
Слабовыраженная стабильная стенокардия (выявлена и/или проводится лечение)	Стабильная стенокардия умеренной тяжести	Нестабильная или рефрактерная стенокардия
Перенесенный ранее неосложненный ИМ	Недавно перенесенный ИМ (> 2, < 6 недель)	Недавно перенесенный ИМ (< 2 недель)
ДЛЖ/ЗСН (NYHA класс I)	ДЛЖ/ЗСН (NYHA класс II)	ДЛЖ/ЗСН (NYHA класс III/ IV)
После успешной коронарной реваскуляризации	Некардиальные последствия атеросклероза (например, инсульт, заболевания периферических сосудов)	Гипертрофическая обструктивная и другие кардиомиопатии
Контролируемая гипертензия		Неконтролируемая гипертензия
Слабовыраженный клапанный порок		Клапанный порок умеренной или средней тяжести

ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЗСН – застойная сердечная недостаточность; ДЛЖ – дисфункция левого желудочка; ИМ – инфаркт миокарда; NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация.



[а] Сексуальная активность эквивалентна прогулке на расстояние 1 мили в течение 20 минут или подъему на два пролета лестницы в течение 10 секунд.
[б] Сексуальная активность эквивалентна 4 минутам по тредмил-тесту Брюса.

Рис. 4. Алгоритм для определения уровня сексуальной активности при ЭД в соответствии с кардиальным риском (на основании третьей Принстонской конференции) [389]

5.4.4.1. Группа низкого риска

В категорию низкого риска входят пациенты, которые не имеют серьезного сердечно-сосудистого риска, связанного с сексуальной активностью. Низкий риск, как правило, характеризует бессимптомных пациентов, способных выполнять физические упражнения средней интенсивности, по затрате энергии равные 6 или более «метаболическим эквивалентам в спокойном состоянии» (МЕТ). Согласно последним данным о потребности в физической нагрузке или эмоциональном стрессе,

связанном с сексуальной активностью, пациентам группы низкого риска перед началом или восстановлением сексуальной активности либо назначением терапии по поводу сексуальной дисфункции не требуется проводить оценку сердечно-сосудистой системы.

5.4.4.2. Группа промежуточного или неопределенного риска

В группу промежуточного либо неопределенного риска входят пациенты с неясным состоянием сердечно-сосудистой системы или пациенты, профиль риска которых требует анализа или оценки перед восстановлением сексуальной активности. На основе результатов анализа эти пациенты могут быть перемещены в группу высокого либо низкого риска. Некоторым больным может потребоваться консультация кардиолога, чтобы помочь врачу первичного звена определить безопасность возобновления сексуальной активности.

5.4.4.3. Группа высокого риска

Пациенты группы высокого риска имеют достаточно серьезные нарушения работы и/или нестабильную функцию сердечно-сосудистой системы, поэтому сексуальная активность несет значительный риск. Большинство пациентов группы высокого риска страдают заболеваниями сердца умеренной или высокой степени. Таких пациентов следует направлять на обследование сердечно-сосудистой системы и дальнейшее лечение. Сексуальную активность следует прекратить до стабилизации ССЗ, которая достигается на фоне лечения, либо до заключения кардиолога или терапевта о том, что сексуальная активность для такого пациента является безопасной.

5.5. Специализированные диагностические тесты

Большинство пациентов с ЭД можно лечить на основании медицинского и сексуального анамнеза, однако в ряде случаев могут потребоваться специфические диагностические тесты (табл. 12 и 13).

5.5.1. Ночная тумесценция и ригидность полового члена

Определение ночной тумесценции и ригидности проводится с помощью устройства, измеряющего количество ночных эрекций, тумесценцию (изменение окружности тензодатчиками), максимальную ригидность полового члена и длительность ночной эрекции(й). Оценку ночной тумесценции и ригидности полового члена необходимо проводить как минимум в течение двух ночей. Возникновение эрекции и ригидность полового члена хотя бы на уровне 60%, сохраняющиеся в течение 10 минут и более, указывают на сохранность эректильного механизма [392]. Оценка ночной тумесценции и ригидности является привлекательным подходом для объективной дифференциации органической и психогенной ЭД (у мужчин с психогенной ЭД, как правило, нет нарушений). Однако различные искажающие факторы (например, ситуационные) ограничивают рутинное применение метода в диагностических целях [393].

5.5.2. Тест с интракавернозными инъекциями

Тест с интракавернозными инъекциями дает ограниченную информацию о состоянии сосудов. Положительным результатом теста считается ригидная эрекция (невозможность согнуть половой член), которая возникает через 10 минут после интракавернозной инъекции и длится в течение 30 минут [394]. Данного теста недостаточно для установления диагноза, и при клинических показаниях необходимо провести дуплексное ультразвуковое исследование (УЗИ) артерий полового члена.

5.5.3. Дуплексное УЗИ артерий полового члена

Динамическое дуплексное УЗИ полового члена является диагностическим методом второй линии, направленным на изучение патофизиологии гемодинамических нарушений эректильной функции. В клинической практике метод обычно применяется при подозрении на сосудистую этиологию ЭД (например, сахарный диабет, трансплантация почки, множественные сопутствующие сердечно-сосудистые факторы риска и/или болезнь периферических сосудов, низкая эффективность пероральной терапии и т.д.). Нормальные показатели включают максимальное значение артериального систолического давления выше 30 см рт. ст., конечную диастолическую скорость < 3 см/с и резистивный индекс выше 0,8 [395, 396]. Недавно показано, что дуплексное сканирование позволяет лучше диагностировать васкулогенную ЭД и подбирать терапию, например низкоинтенсивную ударно-волновую терапию (НУВТ) [397]. При нормальных результатах дуплексного сканирования дальнейшее исследование сосудистой системы не требуется.

5.5.4. Артериография и динамическая инфузионная кавернозометрия или кавернозография

Артериографию и динамическую инфузионную кавернозометрию или кавернозографию необходимо проводить только у пациентов, которым планируется проведение реконструктивной сосудистой хирургии [398]. В ряде публикаций авторы предлагают использовать КТ-ангиографию перед планируемой ангиопластикой у пациентов с ЭД и изолированным стенозом пенильной артерии [399]. В настоящее время динамическая инфузионная кавернозометрия или кавернозография редко применяются для диагностики ЭД, связанной с венозной утечкой.

5.5.5. Оценка психического состояния и психосексуального статуса

При выявлении психических заболеваний необходимо направить пациента к психиатру. Кроме того, рекомендуется консультировать молодых пациентов (< 40 лет) с длительно протекающей первичной ЭД к психиатру до проведения других методов исследования [170].

ЭД часто сопровождается нарушениями психического здоровья; наиболее убедительные данные получены для депрессии и тревожности, но также могут наблюдаться транзиторные нарушения настроения (дисфункциональные аффективные состояния, связанные со специфическими стрессовыми факторами) [307, 400]. Факторы отношений, включая отсутствие удовлетворенности с партнером, плохие сексуальные отношения, длительность отношений или чувство эмоциональной разобщенности с партнером во время полового акта, могут играть роль в развитии ЭД [400–402]. С другой стороны, ощущение эмоциональной поддержки и мотивация к близости способствуют сохранению эректильной функции [403]. Кроме того, необходимо оценивать когнитивные факторы, обусловливающие органическую и неорганическую ЭД. Когнитивные факторы включают дисфункциональное мышление и ожидания о сексуальности и сексуальных отношениях. Эти ожидания связаны с нормами и стереотипами сексуальности, наряду с культурными особенностями. Ожидания, подчеркивающую хорошую сексуальную активность у мужчин, приводят к тревожности и действуют в качестве поддерживающего фактора ЭД [404]. Нереалистические ожидания в отношении сексуальной активности могут соответствовать внутренним причинно-следственным связям с потерей эрекции (мужчины связывают нарушение эрекции с собой (чувство персональной неадекватности)), тем самым ухудшая ЭД [405]. Низкая самооценка и когнитивное отвлечение от сексуальных стимулов оказывают негативное влияние на эректильную функцию [406, 407].

Психосексуальное обследование при ЭД включает опрос с учетом всех описанных выше аспектов. Врачу необходимо собирать информацию о психопатологических симптомах, стрессовых факторах, динамике отношений, когнитивном стиле и источниках когнитивного отвлечения [406]. Кроме того, для оценки психологического контекста часто используются заполняемые пациентом шкалы, включая Brief Symptom Inventory [408] для выявления психопатологических симптомов, Sexual Dysfunctional Beliefs Questionnaire [409] или Sexual Modes Questionnaire [410] для оценки дисфункционального мышления.

Рис. 5. Психиатрическое и психосоциальное обследование

Таблица 12. Показания к специфическому диагностическому обследованию

• Первичная ЭД (без органической или психогенной причины)
• Молодые пациенты с тазовой или промежностной травмой в анамнезе, которым может помочь операция на сосудах полового члена
• Пациенты с деформацией полового члена, которым может потребоваться хирургическая коррекция, например при болезни Пейрони, врожденном искривлении полового члена
• Пациенты со сложными психическими или психосексуальными нарушениями
• Пациенты со сложными эндокринными нарушениями
• Специфические тесты могут быть проведены по просьбе пациента или его партнера
• Судебно-медицинские показания, например имплантация пенильных протезов, для подтверждения ЭД тяжелой степени, сексуальное насилие

Таблица 13. Специфические диагностические тесты

• Ночная тумесценция и ригидность пениса с применением прибора Риджискан®
• Обследование сосудов
–интракавернозное введение вазоактивного препарата
–дуплексное УЗИ кавернозных артерий
–динамическая инфузионная кавернозометрия и кавернозография
–артериография внутренней срамной артерии
• Неврологические исследования, например длительность бульбокавернозного рефлекса, оценка проводимости нервов
• Эндокринологические исследования
• Специализированная психодиагностическая оценка

5.5.6. Рекомендации по диагностике эректильной дисфункции

Рекомендации	СР
В каждом случае необходимо собирать медицинский и сексуальный анамнез, оценивать психосексуальное развитие, включая стрессовые факторы, культурные аспекты, когнитивную функцию/стиль мышления пациента по сексуальной активности	Сильная
Валидированные опросники по ЭД (например, МИЭФ) позволяют оценить все аспекты сексуальной функции и влияние специфических методов лечения	Сильная
Для первоначальной оценки при ЭД необходимо провести прицельное физикальное исследование с целью выявления заболеваний, которые могут лежать в основе ЭД, и сопутствующей патологии половых органов	Сильная
Для определения модифицируемых факторов риска и образа жизни показана рутинная лабораторная диагностика, в том числе глюкозо-липидный профиль и уровень общего тестостерона	Сильная
Специфические диагностические тесты показаны только при наличии состояний, представленных в табл. 11	Сильная

5.6. Лечение эректильной дисфункции

5.6.1. Обучение пациента – консультации и направление к специалистам

Обучение пациента часто является первым подходом при нарушениях сексуальной функции и включает информирование пациента о психологических и физиологических процессах, которые лежат в основе сексуального ответа, в понятной для пациента форме. Данный подход позволяет повысить сексуальную удовлетворенность у мужчин с ЭД [411]. Соответственно консультация пациента должна предусматривать обсуждение ожиданий и потребностей как самого пациента, так и его партнерши. Необходимо предоставить пациенту и его партнерше краткую информацию об ЭД, ознакомить с результатами методов диагностики и предложить оптимальные варианты лечения [412]. Информирование пациента и его партнерши – важный компонент лечения ЭД [412, 413], оно позволяет предотвратить получение ложной информации, которая может быть основой дисфункциональных психологических процессов, обусловливающих ЭД.

5.6.2. Варианты лечения

На основании данных литературы и консенсуса рабочей группы подготовлен новый алгоритм тактики лечения ЭД (рис. 6) с учетом инвазивности и эффективности каждого метода. Данный алгоритм лечения тщательно обсуждался с рабочей группой в качестве альтернативы трехуровневой концепции, чтобы лучше подобрать индивидуализированное лечение на основании инвазивности, переносимости, эффективности различных методов и ожиданий пациента. В этом контексте необходимо тщательно консультировать больных по всем доступным методам лечения.

ЭД может быть связана с модифицируемыми или обратимыми факторами риска, в том числе связанными с образом жизни или приемом препаратов [308]. Эти факторы можно изменить как

до, так и одновременно с проведением специфического лечения. Кроме того, ЭД может быть вызвана сопутствующими или фоновыми состояниями (включая эндокринные расстройства и метаболические нарушения, например сахарный диабет, ССЗ, такие как артериальная гипертензия), которые всегда необходимо корректировать в качестве первого шага терапии [414]. Изменения образа жизни особенно эффективны у пациентов с отдельными сопутствующими ССЗ или метаболическими расстройствами, включая сахарный диабет или артериальную гипертензию [308, 415].

Как правило, можно улучшить эректильную функцию доступными в настоящее время методами, но нельзя излечить полностью ЭД. Исключение составляют психогенная ЭД, посттравматическая артериогенная ЭД у молодых пациентов, а также ЭД, вызванная гормональными причинами (например, гипогонадизмом, гиперпролактинемией [51, 382]), которые можно вылечить специфическими методами. Большинство мужчин, страдающих ЭД, получают лечение, не влияющее на этиологию состояния. Этим обусловлено формирование структурированной стратегии лечения, зависящей от эффективности, безопасности, инвазивности, расходов, а также предпочтений пациента [412]. В этой связи на протяжении всего лечения ЭД необходим диалог между врачом и пациентом (партнершей).

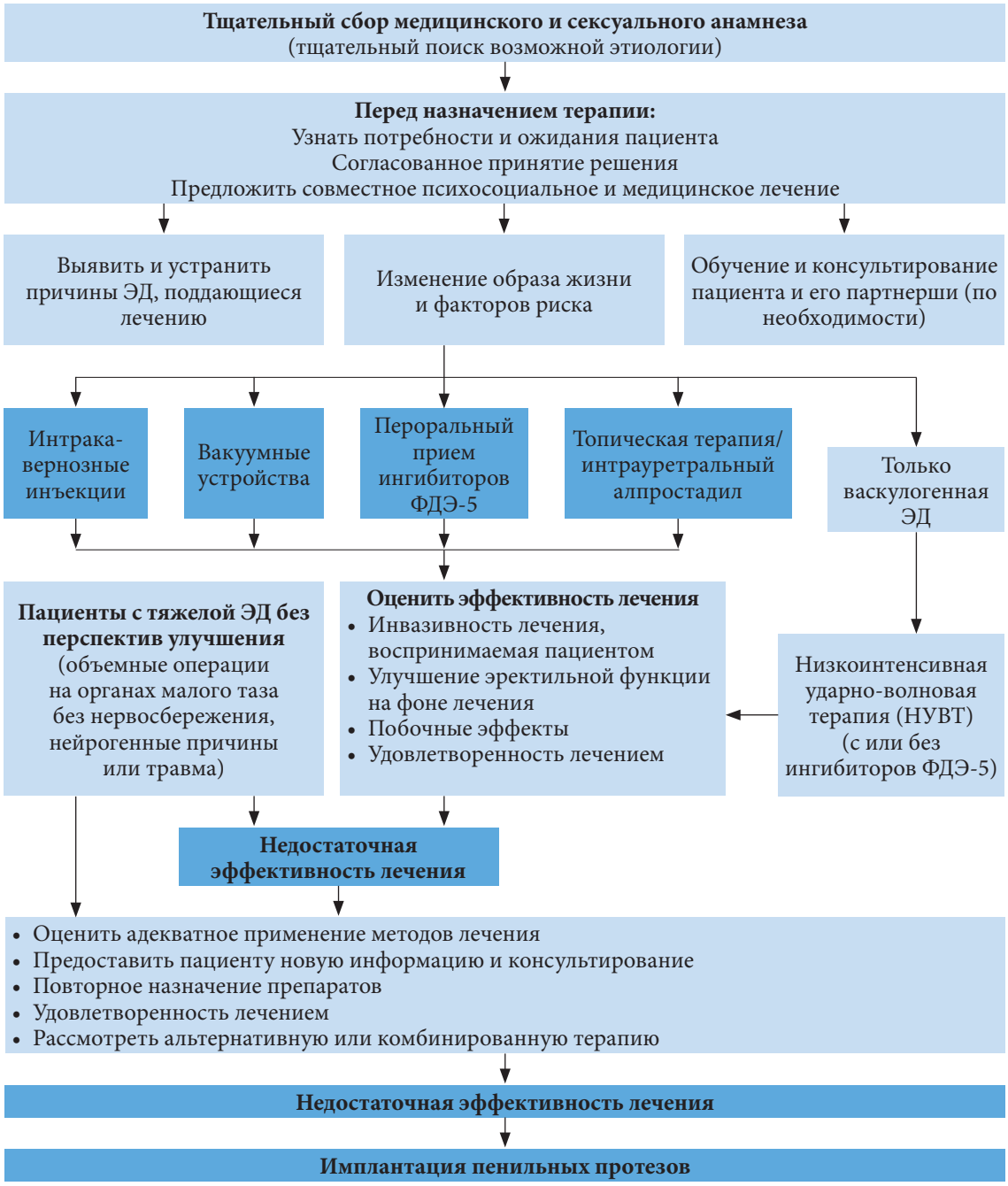


Рис. 6. Алгоритм лечения эректильной дисфункции

5.6.2.1. Пероральные лекарственные препараты

На сегодняшний день на рынке представлены 4 селективных ингибитора ФДЭ-5, одобренных EMA для лечения ЭД [416]. Фермент ФДЭ-5 гидролизует циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) в кавернозной ткани полового члена, который участвует во внутриклеточных сигнальных путях в мышцах кавернозных тел. Накопление цГМФ запускает каскад событий на внутриклеточном уровне, которые вызывают потерю контрактильного тонуса сосудов на уровне полового члена путем снижения цитозольного уровня Ca2+. NO играет важную роль в образовании цГМФ и других сигнальных путях, вызывающих расслабление гладких мышц кавернозных тел и эрекцию [414, 417]. Это приводит к увеличению артериального притока, которое вызывает сдавление подоболочечного венозного сплетения и развитие эрекции [418]. Ингибиторы ФДЭ-5 не вызывают эрекцию сами по себе, и для появления эрекции требуется сексуальная стимуляция. Эффективность определяется как эрекция с достаточной ригидностью для удовлетворительного полового акта [414].

Силденафил

Силденафил, который начали применять в 1998 г., стал первым доступным в продаже ингибитором ФДЭ-5 [419]. Его применяют в дозах 25, 50 и 100 мг. Рекомендуемая начальная доза составляет 50 мг, и ее необходимо корректировать в зависимости от эффективности и побочных эффектов [419]. Действие силденафила проявляется спустя 30–60 минут после приема [419]. Тяжелая жирная пища перед приемом препарата снижает его эффективность, замедляя всасывание. Эффект может длиться до 12 часов [420]. Фармакокинетические данные силденафила представлены в табл. 14. Нежелательные явления (табл. 15), как правило, незначительны и купируются самостоятельно [421, 422]. По данным исследования «доза – ответ», улучшение эрекции через 24 недели наблюдалось у 56, 77 и 84% мужчин с ЭД из общей популяции, принимавших соответственно 25, 50 и 100 мг силденафила, по сравнению с 25% в группе плацебо [423]. На фоне приема силденафила повышаются показатели шкалы МИЭФ, дневника сексуальных отношений 2 (SEP2), SEP3, общих вопросов исследования (GAQ) и удовлетворенность лечением. Эффективность силденафила установлена почти в каждой подгруппе пациентов с ЭД (УД: 1), вне зависимости от возраста [424]. Недавно появилась орально диспергируемая форма силденафила цитрата в дозе 50 мг, разработанная в основном для пациентов, которые испытывают сложности при глотании стандартной таблетки.

Тадалафил

Тадалафил одобрен для лечения ЭД в феврале 2003 г. Действие препарата начинается через 30 минут после приема, максимальная эффективность достигается спустя 2 часа [425]. Действие продолжается в течение 36 часов [425] и не зависит от приема пищи [426]. Для лечения ЭД одобрено применение препарата в дозе 10 и 20 мг, а также ежедневный прием дозы 5 мг. Рекомендуемая начальная доза – 10 мг, затем дозу можно скорректировать в зависимости от эффективности и побочных эффектов [425, 427]. Фармакокинетические данные препарата представлены в табл. 14. Побочные эффекты (табл. 15), как правило, незначительны и купируются самостоятельно при постоянном применении. По данным предпродажных исследований, после 12 недель терапии в исследовании «доза – ответ» улучшение эрекции наблюдалось у 67 и 81% мужчин, принимавших соответственно 10 и 20 мг тадалафила, по сравнению с 35% мужчин в контрольной группе плацебо [425]. На фоне приема тадалафила повышаются показатели шкалы МИЭФ, SEP2, SEP3, GAQ, а также степень удовлетворенности лечением [425].

Эти результаты подтверждены в постмаркетинговых исследованиях [416, 428]. Эффективность тадалафила установлена почти в каждой подгруппе мужчин с ЭД, включая пациентов, трудно поддающихся лечению (с сахарным диабетом) [429], наряду с данными об улучшении эякуляторной и оргазмической функции при краткосрочном наблюдении [430]. Ежедневный прием тадалафила также зарегистрирован для применения при СНМ, вторичных к ДГПЖ. По этой причине препарат эффективен у пациентов с одновременным наличием ЭД и СНМ [431]. Согласно последним данным, у 40% пациентов в возрасте старше 45 лет тадалафил в дозе 5 мг 1 р/сут положительно влияет на ЭД и СНМ/ДГПЖ, с улучшением симптомов после 12 недель терапии [432].

Варденафил

Варденафил доступен в продаже с марта 2003 г. Препарат проявляет свое действие спустя 30 минут после приема [433], и у каждого третьего пациента появляется удовлетворительная эрекция в течение 15 минут [434]. Прием тяжелой жирной пищи ослабляет эффект. Дозы для применения в режиме «по требованию» составляют 5, 10 и 20 мг. Рекомендуемая начальная доза – 10 мг, затем ее можно скорректировать в зависимости от эффективности и побочных эффектов [435]. Фармакокинети-

ческие данные варденафила представлены в табл. 14. Побочные эффекты (табл. 15), как правило, незначительны и купируются самостоятельно при постоянном применении [435]. По данным исследования по изучению «доза – ответ», после 12 недель терапии улучшение эрекции наблюдалось у 66, 76 и 80% мужчин, принимавших 5, 10 и 20 мг варденафила соответственно, по сравнению с 30% в группе плацебо [435, 436]. На фоне приема варденафила повышаются показатели шкалы МИЭФ, SEP2, SEP3 и GAQ, а также удовлетворенности лечением.
Эти результаты подтверждены в постмаркетинговых исследованиях [435, 436]. Эффективность варденафила установлена почти в каждой подгруппе мужчин с ЭД, включая пациентов, трудно поддающихся лечению (с сахарным диабетом). Недавно появилась новая форма дозирования варденафила в виде орально диспергируемых таблеток (ОДТ) [436]. Варденафил ОДТ удобнее таблеток, покрытых оболочкой, и может быть предпочтительным для пациентов. Всасывание препарата не зависит от приема пищи, а биодоступность лучше, чем у стандартных таблеток [437]. Эффективность варденафила ОДТ показана в ряде рандомизированных контролируемых исследований, и она не отличается от показателей для стандартной формы дозирования [437–439].

Аванафил
Аванафил является высокоселективным ингибитором ФДЭ-5. Он доступен в продаже с 2013 г. [440]. Препарат имеет высокую селективность к ФДЭ-5 по сравнению с другими подтипами ФДЭ, что позволяет использовать его для лечения ЭД с минимальным числом побочных эффектов, несмотря на отсутствие прямых сравнительных исследований [441]. Для лечения ЭД в режиме «по требованию» одобрены дозы 50, 100 и 200 мг [440]. Рекомендуемая начальная доза составляет 100 мг, ее необходимо принимать примерно за 15–30 минут до сексуальной активности, затем ее можно скорректировать в зависимости от эффективности и побочных эффектов [440, 442, 443]. В общей популяции пациентов с ЭД средний процент успешных попыток совершить половой акт в группах аванафила 50, 100 и 200 мг составил соответственно 47, 58 и 59% по сравнению с 28% в группе плацебо [440, 442]. Пропорция успешных попыток совершить половой акт в течение 15 минут после приема составляет 64, 67 и 71% при приеме 50, 100 и 200 мг соответственно. Изменение функции почек, печени, возраст или пол не требуют коррекции дозы [442]. Фармакокинетические данные аванафила представлены в табл. 14 [440, 442]. Побочные эффекты (табл. 15), как правило, незначительны [440, 442]. Данные парного метаанализа доступных исследований свидетельствуют об улучшении показателей шкалы МИЭФ, SEP2, SEP3 и GAQ и наличии дозозависимого ответа [440, 444]. Прием пищи может замедлить развитие эффекта по сравнению с приемом препарата натощак, но аванафил можно использовать вне зависимости от приема пищи [445]. Эффективность аванафила установлена почти в каждой подгруппе мужчин с ЭД, включая пациентов, трудно поддающихся лечению (с сахарным диабетом). Через 15 минут или менее после приема аванафила были успешны 36,4% попыток (28 из 77) совершить половой акт (SEP3) по сравнению с 4,5% (2 из 44) в группе плацебо ($p < 0,01$) [446]. В метаанализе подтверждена сопоставимая эффективность препарата с силденафилом, варденафилом и тадалафилом [445].

Выбор или предпочтение между различными ингибиторами ФДЭ-5
На сегодняшний день не получено результатов двойных или тройных слепых многоцентровых исследований, в которых бы сравнивали эффективность или предпочтение пациентами силденафила, тадалафила, варденафила и аванафила. Выбор препарата зависит от частоты половых актов (эпизодическое применение или регулярная терапия; 3–4 раза в неделю) и личного восприятия препарата пациентом. Больные должны знать, имеет препарат длительный или краткосрочный эффект, а также возможные недостатки и способ применения. Авторы метаанализа пришли к выводу, что, если пациентам с ЭД требуется максимальная эффективность, им необходимо использовать силденафил в дозе 50 мг, а при выборе оптимальной переносимости – тадалафил 10 мг, с переходом на уденафил 100 мг при недостаточной эффективности [428]. Следует отметить, что уденафил в дозе 100 мг не одобрен к применению ни EMEA, ни FDA. Результаты другого исследования свидетельствуют об улучшении эректильной функции при ежедневном приеме тадалафила в дозе 5 мг у пациентов с частичным ответом на ингибиторы ФДЭ-5 в режиме «по требованию» [447].

Постоянный прием ингибиторов ФДЭ-5
В исследованиях на животных показано, что применение ингибиторов ФДЭ-5 улучшает или в значительной степени предотвращает поражение интракавернозных структур, связанное с возрастом, сахарным диабетом или хирургической травмой [448–452]. Аналогичные клинические данные отсутствуют. Тадалафил, принимаемый по 5 мг 1 раз в сутки, хорошо переносится и эффективен у па-

циентов с ЭД различной степени [453]. В 2007 г. EMA одобрило к применению тадалафил в дозах 2,5 и 5 мг для ежедневного приема при ЭД. Согласно EMA, при ожидаемом частом применении препарата (не менее двух раз в неделю) ежедневная терапия с дозой 2,5 или 5 мг выглядит приемлемой, с учетом выбора больного или решения врача. Для таких пациентов рекомендуется доза 5 мг 1 раз в сутки, принимаемая в одно и то же время. Ежедневная терапия тадалафилом 5 мг является альтернативой тадалафилу в режиме «по требованию» для семейных пар, предпочитающих спонтанный, а не запланированный характер сексуальной жизни либо предполагающих проводить частые половые акты, причем преимуществом считается отсутствие временной связи между приемом препарата и сексуальной активностью. При этом периодически следует оценивать необходимость постоянного использования такой схемы дозирования тадалафила [453, 454]. В комплексном анализе показано, что ни в одной из популяций пациентов с ЭД ежедневный прием тадалафила не превосходит режим «по требованию», и наоборот [455]. Кроме того, по данным рандомизированного исследования, на фоне ежедневного приема тадалафила отсутствуют изменения эндотелиальной дисфункции, измеренные при кровоток-опосредованном расширении, по сравнению с плацебо [456]. Хотя ряд авторов описывали улучшение эректильной функции при комбинировании тадалафила 5 мг 1 раз в сутки и силденафила в режиме «по требованию» [457], необходимо провести анализ безопасности, чтобы можно было дать рекомендации по комбинированной терапии.

Таблица 14. Основные ключевые фармакокинетические данные трех ингибиторов ФДЭ-5, применяемых для лечения ЭД*

Параметр	Силденафил 100 мг	Тадалафил 20 мг	Варденафил 20 мг	Аванафил 200 мг
C_{max}, мкг/л	560	378	18,7	5,2
T_{max}, ч	0,8–1	2	0,9	0,5–0,75
$T_{1/2}$,ч	2,6–3,7	17,5	3,9	6–17
AUC, мкг/л	1685	8066	56,8	11,6
Связывание с белком, %	96	94	94	99
Биодоступность, %	41	Нет данных	15	8–10

C_{max} – максимальная концентрация;
T_{max} – время достижения максимальной концентрации в плазме;
$T_{1/2}$ – период полувыведения из плазмы;
AUC (area under curve) – площадь под кривой изменения концентрации в сыворотке по времени.
** Состояние натощак, максимальная рекомендуемая доза. Данные приводятся по рекомендациям EMEA о свойствах продукта, с изменениями.*

Таблица 15. Часто встречающиеся нежелательные явления при применении четырех ингибиторов ФДЭ-5 для лечения ЭД*, одобренных EMEA

Нежелательное явление	Силденафил	Тадалафил	Варденафил	Аванафил 200 мг
Головная боль	12,8	14,5	16	9,3
Приливы крови	10,4	4,1	12	3,7
Диспепсия	4,6	12,3	4	Редко
Заложенность носа	1,1	4,3	10	1,9
Головокружение	1,2	2,3	2	0,6
Нарушение зрения	1,9		< 2	Нет
Боли в спине		6,5		< 2
Миалгия		5,7		< 2

** Данные приводятся по рекомендациям EMEA о свойствах продукта, с изменениями.*

Меры предосторожности при использовании ингибиторов ФДЭ-5

- **Безопасность для сердечно-сосудистой системы**

Согласно результатам рандомизированных исследований, исследований с открытым приемом и постмаркетинговым данным, силденафил, тадалафил и варденафил не вызывают повышения частоты инфаркта миокарда по сравнению с прогнозируемыми показателями у мужчин сопоставимого возраста. У пациентов со стабильной стенокардией ни один из ингибиторов ФДЭ-5 не оказывает нежелательного влияния на общее время выполнения физических нагрузок или продолжительность периода до ишемии [416, 458]. Длительная терапия или применение «по требованию» хорошо переносятся и имеют сопоставимый профиль безопаности. При назначении ингибиторов ФДЭ-5

пациентам с цереброваскулярными заболеваниями или высоким цереброваскулярным риском необходимо следовать рекомендациям 3-й Принстонской согласительной конференции [389].

- **Совместное применение нитратов и ингибиторов ФДЭ-5 строго противопоказано**

Прием органических нитратов (например, нитроглицерин, изосорбида мононитрат, изосорбида динитрат) и доноров NO (другие препараты нитратов, используемые для лечения стенокардии), а также амилнитрита или амилнитрата («рекреационные средства») является абсолютным противопоказанием к применению ингибиторов ФДЭ-5. Эти препараты приводят к накоплению цГМФ и непрогнозируемому снижению артериального давления с развитием клинически значимой гипотонии. Продолжительность взаимодействия органических нитратов и ингибиторов ФДЭ-5 зависит от конкретных препаратов. В случае появления загрудинных болей на фоне приема ингибиторов ФДЭ-5 следует воздержаться от использования нитроглицерина в течение не менее 24 часов, если пациент принимался силденафил (и, вероятно, также варденафил – период полувыведения 4 часа), не менее 48 часов, если принимался тадалафил (период полувыведения 17,5 часа), и не менее 12 часов, если принимался аванафил (период полувыведения 6–17 часов) [459–462].

- Антигипертензивные препараты

Совместное применение ингибиторов ФДЭ-5 с гипотензивными препаратами (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина, блокаторы кальциевых каналов, β-блокаторы и диуретики) может привести к небольшому дополнительному снижению артериального давления [389]. Как правило, профиль нежелательных явлений ингибиторов ФДЭ-5 не ухудшается на фоне антигипертензивных средств, даже если пациент применяет несколько препаратов [463].

- **Взаимодействие с никорандилом**

В исследованиях in vitro у животных показано, что блокатор кальциевых каналов никорандил может усиливать вазодилатацию, вызванную изопротеренолом, в изолированной аорте крыс посредством повышения уровня ГМФ [464]. Это может быть связано с возможностью никорандила выступать в роли донатора NO. По этой причине противопоказано назначать одновременно никорандил и ингибиторы ФДЭ-5.

- **Взаимодействие с α-блокаторами**

Все ингибиторы ФДЭ-5 в той или иной степени взаимодействуют с α-блокаторами, что при определенных условиях может вызвать ортостатическую гипотензию.

- Согласно инструкции по применению, необходимо с осторожностью применять силденафил в дозе 50 или 100 мг после приема α-блокаторов (особенно доксазозина). Гипотензия чаще всего развивается в течение 4 часов после приема α-блокаторов. Начальная доза составляет 25 мг [421].
- Варденафил можно одновременно принимать только при стабильном давлении на фоне α-блокаторов. Совместное назначение варденафила и тамсулозина не сопровождается клинически значимой гипотензией [433, 435, 436].
- Не рекомендуется применять тадалафил совместно с доксазозином, но это не относится к тамсулозину в дозе 0,4 мг [425, 465].
- В инструкции аванафила указано, что у пациентов должно быть стабильное артериальное давление на фоне приема α-блокаторов. В таких случаях лечение начинают с минимальной дозы 50 мг. Напротив, если пациент принимает оптимальную дозу аванафила, терапию α-блокаторами следует начинать с минимальной дозы.

В повседневной клинической практике у пациента с ЭД должно быть стабильное артериальное давление при приеме одного препарата (любого α-блокатора, кроме доксазозина, которого по возможности следует избегать) перед назначением ингибиторов ФДЭ-5.

Коррекция дозы

Препараты – ингибиторы CYP34A тормозят метаболическое разрушение ингибиторов ФДЭ-5. К ним относятся кетоконазол, ритонавир, атазанавир, кларитромицин, индинавир, итраконазол, нефазодон, нелфинавир, саквинавир и телитромицин. В таких случаях необходимо понижать дозу ингибиторов ФДЭ-5. Другие препараты, например рифампин, фенобарбитал, фенитоин и карбамазепин, могут индуцировать CYP3A4 и увеличивать разрушение ингибиторов ФДЭ-5, поэтому требуются более высокие дозы последних. При тяжелых нарушениях функции почек и печени может потребоваться коррекция дозы или соответствующее предупреждение.

Действия при неэффективности ингибиторов ФДЭ-5

Две основные причины отсутствия эффекта от ингибиторов ФДЭ-5 включают неправильное использование препарата или его неэффективность. По данным литературы, для признания неэффективности необходимо принять один препарат 6 раз [466]. Тактика при неэффективности зависит от ее причины [467]. Необходимо проверить, чтобы все препараты были лицензированы, поскольку существует обширный черный рынок ингибиторов ФДЭ-5. Содержание активного вещества в составе этих препаратов значительно различается; кроме того, важно, каким образом и из какого источника пациент получил препарат.

Необходимо проверить, чтобы все препараты были правильно выписаны и применялись по назначению. Основная причина неправильного применения препарата – недостаточное консультирование врачом. Основные причины неправильного применения препарата:

- неадекватная сексуальная стимуляция;
- недостаточная доза;
- недостаточный промежуток времени между приемом препарата и попыткой совершить половой акт.

Действие ингибиторов ФДЭ-5 зависит от выделения NO из парасимпатических нервных окончаний в половом члене. Обычно выделение NO вызвано сексуальной стимуляцией, и без адекватности последней (и выделения NO) препараты неэффективны. Максимальная плазменная концентрация ингибиторов ФДЭ-5 после перорального приема достигается через различные интервалы времени [420, 422, 437, 444, 468–470]. Хотя фармакологическая активность наблюдается при плазменной концентрации, которая значительно ниже максимальной, препарат не действует в течение некоторого времени после приема внутрь. Несмотря на то что действие всех четырех препаратов у некоторых пациентов может начинаться в течение 15–30 минут после приема внутрь [422, 437, 468–470], большинству мужчин для достижения максимального эффекта требуется больше времени [435, 444, 471, 472]. Всасывание силденафила может замедляться на фоне приема любой пищи, а варденафила – при приеме жирной пищи [473]. Прием пищи практически не оказывает влияния на всасывание тадалафила [468]. При приеме аванафила вместе с жирной пищей скорость его всасывания снижается, со средним показателем Tmax 1,25 часа и средним снижением Cmax на 39% (доза 200 мг). При этом отсутствует влияние на степень воздействия (зона ROC-кривой). Считается, что небольшие изменения Cmax аванафила имеют минимальное клиническое значение [440, 441, 444].

Иногда проходит слишком много времени после приема препарата до попытки совершить половой акт. Период полувыведения силденафила и варденафила составляет около 4 часов, следовательно, нормальное окно эффективности после приема составляет около 6–8 часов, хотя ответ может наблюдаться и после этого времени. Период полувыведения тадалафила больше – около 17,5 часа, поэтому окно эффективности оказывается значительно большим – около 36 часов. По данным неконтролируемых исследований, обучение пациентов способствует достижению эффекта даже при исходно неудачных попытках применения ингибиторов ФДЭ-5 [467, 474–477]. После разъяснения пациенту важности адекватной дозы, интервала времени и сексуальной стимуляции отмечается улучшение эректильной функции после повторного назначения ингибитора ФДЭ-5 [467, 474, 475].

В литературе представлены данные о зависимости эффективности силденафила от полиморфизма гена PDE5A, который кодирует основной фермент, катализирующий цГМФ в половом члене, регулирует клиренс цГМФ и является основной мишенью силденафила [478–480].

Возможные варианты действий при правильном, но неэффективном применении ингибиторов ФДЭ-5

Необходимо индивидуально подходить к целям лечения для восстановления удовлетворенности сексуальной жизнью пациента и/или пары и улучшения качества жизни на основании потребностей и желаний [481]. Почти половина пациентов отказывается от ингибиторов ФДЭ-5 первого поколения в течение года, и к настоящему времени не определено специфических факторов, которые оказывают влияние на частоту отказа от лечения [482].

В исследованиях без контрольной группы показано, что у пациентов с гипогонадизмом ЗГТ позволяет улучшить ответ на ингибиторы ФДЭ-5 [51, 414, 483]. По этой причине в рутинной клинической практике большинству пациентов с ЭД вначале назначают ингибиторы ФДЭ-5, которые, как правило, эффективны. Тем не менее, если имеются клинические проявления, характерные для дефицита тестостерона, более целесообразно назначить ЗГТ, даже мужчинам с ЭД [5, 51].

Модификация других факторов риска также может улучшить эректильную функцию, как указывалось выше. Показано, что один из ингибиторов ФДЭ-5 может превосходить по эффективности другие у отдельных пациентов [484]. Хотя эти различия могут быть связаны с различиями в фармакокинетике препаратов, они указывают на возможную эффективность перехода с одного

ингибитора ФДЭ-5 на другой, несмотря на идентичный механизм действия. Важно подчеркнуть, что лишь в отдельных рандомизированных исследованиях выявлены различия по эффективности разных препаратов и вариантов приема у пациентов с классической ЭД [485], а также в отдельных группах, например у больных с сахарным диабетом [486].

Кроме того, комбинация ежедневного приема тадалафила и ингибитора короткого действия (силденафила) не приводит к повышению частоты побочных эффектов у пациентов с ЭД тяжелой степени [457]. По-прежнему отсутствуют убедительные результаты рандомизированных исследований по эффективности комбинированной терапии пероральными препаратами, поэтому ее следует назначать с осторожностью. Если лекарственная терапия неэффективна, пациенту следует предложить альтернативу в виде интракавернозных инъекций или вакуумной терапии. В отдельных публикациях показана эффективность комбинации ингибиторов ФДЭ-5 с алпростадилом в виде интракавернозной, интрауретральной или топической терапии у пациентов с неэффективностью монотерапии любым из этих препаратов [487]. При комбинированной терапии все три формы дозирования превосходят по эффективности монотерапию, даже у пациентов с ЭД после радикальной простатэктомии. Побочные эффекты, связанные с лечением, не приводят к отказу пациентов от комбинированной терапии [487].

5.6.2.2. Топическое/внутриуретральное введение алпростадила

Сосудистый препарат алпростадил можно вводить в уретру двумя способами. Его можно использовать топически, нанося в виде крема, который включает усилитель проницаемости для улучшения всасывания алпростадила (200 и 300 мкг) через меатус [488, 489]. Клинические данные по-прежнему ограничены, но препарат превосходит по эффективности плацебо при оценке по шкале МИЭФ, SEP2 и SEP3 в различных группах пациентов с ЭД от легкой до тяжелой степени [490]. Побочные эффекты включают эритему, жжение в половом члене и боль. Системные побочные эффекты встречаются редко. Топическое применение алпростадила в дозе 300 мкг (VITAROSTM) зарегистрировано и одобрено в ряде европейских стран.

В рандомизированном исследовании с переходом между группами показано, что прямое введение препарата в меатус превосходит стандартное введение по эффективности и уверенности среди пациентов и не сопровождается увеличением частоты побочных эффектов [491].

Вторым способом введения алпростадила для лечения ЭД является специфическая лекарственная форма (125–1000 мкг) в составе микросуппозиториев (MUSETM) [229]. Эрекция, достаточная для совершения полового акта, развивается у 30–65,9% пациентов. Терапию рекомендуется начинать с дозы 500 мкг, поскольку она превышает дозу 250 мкг по эффективности и практически не отличается по нежелательным явлениям. В случае неудовлетворительного ответа можно повысить дозу до 1000 мкг [492–494]. Для повышения эффективности можно установить на основание полового члена сдавливающее кольцо [493, 494].

Наиболее частые нежелательные явления включают локальную боль (29–41%) и головокружение с возможной гипотензией (1,9–14%). Фиброз полового члена и приапизм развиваются очень редко (менее чем в 1% случаев). Со способом введения препарата связаны такие нежелательные явления, как кровотечение из уретры (5%) и инфекции мочевыводящих путей (0,2%). Эффективность этого метода значительно ниже, чем интракавернозной фармакотерапии [495], и всего около 30% пациентов продолжают его применение в течение длительного времени. Внутриуретральное введение препаратов является альтернативой интракавернозным инъекциям в случаях, если пациент предпочитает менее инвазивный, хотя и менее эффективный метод лечения.

5.6.2.3. Ударно-волновая терапия

В течение последних 10 лет для лечения ЭД стала шире применяться НУВТ, которая остается единственным методом, позволяющим излечить ЭД, что является наиболее желанным исходом для пациентов [397, 496–503].

По данным ряда исследований с одной группой, НУВТ улучшает показатели эректильной функции, описываемые пациентом, однако в проспективных рандомизированных исследованиях получены противоречивые результаты. Многие вопросы требуют дальнейшего изучения, особенно различия в генераторах ударных волн (электрогидравлические, электромагнитные, пьезоэлектрические, электропневматические), типе ударных волн (сфокусированные, линейные, частично сфокусированные, несфокусированные), параметрах настройки (плотность потока энергии и количество импульсов за сеанс) и протоколах лечения (длительность курса, количество сеансов в неделю, общее число ударных волн, места для аппликации датчика) [504]. В большинстве работ показано, что НУВТ улучшает показатели шкалы МИЭФ и ригидности эрекции у больных с ЭД легкой степени, при этом

не влияя на гемодинамические параметры [504, 505]. Кроме того, НУВТ может восстанавливать эректильную функцию даже у пациентов с ЭД тяжелой степени, в случае полной [501, 506] или частичной неэффективности ингибиторов ФДЭ-5 [507], уменьшая потребность в более инвазивном лечении. Тем не менее требуется провести рандомизированные исследования с длительным периодом наблюдения по использованию НУВТ при ЭД. Также необходимо дополнительно изучить наиболее эффективные протоколы лечения [508, 509]. На основании доступных данных и новых лечебных алгоритмов, пациентам с васкулогенной ЭД можно проводить НУВТ после подробного информирования.

5.6.2.4. Психосексуальное консультирование и лечение

При выраженных психических нарушениях [510] можно проводить психосексуальную терапию как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими методами лечения с целью повышения удовлетворенности пары сексуальными отношениями и улучшения женской сексуальной функции [511]. Психосексуальная терапия требует длительного наблюдения, и ее эффективность может варьировать [512]. Несмотря на это, рекомендуется проводить психологическую терапию, включая обучение сексуальным навыкам, семейную терапию, психосексуальное обучение [411], когнитивно-поведенческую терапию (групповой формат или с парой) [406]. Когнитивно-поведенческая терапия направлена на изменение дисфункциональных когнитивных и поведенческих реакций, влияющих на ЭД, и улучшение адаптации к состоянию. Некоторые методики включают выявление триггеров, предшествующих нарушению эрекции, когнитивное реструктурирование дисфункционального стиля мышления, обучение навыкам, направленным на преодоление ЭД и эмоциональных симптомов, а также профилактику рецидива. Учитывая эмпирическую эффективность когнитивно-поведенческой терапии в комбинации с лекарственной терапией ЭД, данный подход выглядит оптимальным [406].

5.6.2.5. Гормональная терапия

При лечении гормональных нарушений важно проконсультироваться с эндокринологом [382]. Дефицит тестостерона развивается в результате первичной тестикулярной недостаточности либо вследствие поражений гипофиза/гипоталамуса, в том числе при гормонально активных опухолях гипофиза, вызывающих гиперпролактинемию [382, 513]. ЗГТ (внутримышечно, чрескожно, внутрь) показана пациентам с низким и на нижней границе нормы уровнем тестостерона и нарушением сексуального влечения, эректильной функции и неудовлетворенностью половым актом и общей сексуальной жизнью (ЗГТ подробно обсуждается в разделе 3.6) [514].

5.6.2.6. Вакуумная терапия

Вакуумные устройства обеспечивают пассивное заполнение кавернозных тел, а одновременная установка сдавливающего кольца на основание полового члена позволяет сохранить кровь в кавернозных телах. По данным литературы, у 90% пациентов наступает эрекция, достаточная для совершения полового акта, независимо от причины ЭД, а показатели удовлетворенности составляют 27–94% [515, 516]. Большинство мужчин, которых не устраивает вакуумная терапия, отказываются от нее в течение 3 месяцев. Доля пациентов, применяющих вакуумные устройства в течение двух лет, снижается до 50–64% [517]. Из нежелательных явлений чаще всего развиваются боль, отсутствие эякуляции, петехии, кровоподтеки и снижение чувствительности [516]. Для профилактики серьезных нежелательных явлений (некроз кожи) необходимо снимать сдавливающее кольцо в течение 30 минут. Вакуумные устройства противопоказаны при нарушениях свертывания крови или приеме антикоагулянтов [518, 519]. Они являются терапией выбора у хорошо обученных пациентов старшего возраста, редко совершающих половые акты и страдающих сопутствующими заболеваниями, при которых требуются неинвазивные и нелекарственные методы лечения ЭД [515, 516, 520].

5.6.2.7. Интракавернозные инъекции

Интракавернозное введение вазоактивных препаратов было первым методом лечения ЭД [477, 521]. На основании инвазивности, переносимости, эффективности и ожиданий пациентов (рис. 6), интракавернозные инъекции представляют собой обоснованный метод лечения. Они имеют высокую эффективность (85%) [495, 522].

5.6.2.7.1. Алпростадил

Алпростадил (КаверджектТМ, Эдекс/ВиридалТМ) – первый и единственный препарат, одобренный для интракавернозного лечения ЭД [477, 523]. В качестве монотерапии для интракавернозного введения препарат наиболее эффективен в дозе 5–40 мкг, хотя доза 40 мкг зарегистрирована не во всех странах Европы. Эрекция возникает спустя 5–15 минут, и ее длительность зависит от дозы

препарата. Пациенту потребуется программа обучения для того, чтобы научиться правильно вводить препарат. При отсутствии необходимых навыков у пациента можно обучить его партнершу. Технику введения препарата упрощает специальная автоматическая ручка, которая закрывает иглу и избавляет от страха проколоть половой член.

Эффективность интракавернозного введения алпростадила в общей популяции пациентов с ЭД, а также в подгруппах (например, при сахарном диабете или ССЗ) составляет 70%. Показатель удовлетворенности составляет 87–93,5% у самих пациентов и 86–90,3% у их партнеров [477, 521]. Осложнения при интракавернозных инъекциях алпростадила включают боль в половом члене (50% пациентов отмечают боль, но только после 11% инъекций), продолжительную эрекцию (5%), приапизм (1%) и фиброз (2%) [477, 521, 524]. Боль обычно проходит спонтанно при длительном применении. Ее можно купировать применением бикарбоната натрия или местным анестетиком [477, 521, 525]. При кавернозном фиброзе (связанном с небольшими гематомами) необходимо прекратить применение препарата на несколько месяцев. Фиброз белочной оболочки свидетельствует о раннем начале болезни Пейрони и может потребовать отказа от терапии. Системные побочные эффекты встречаются редко. Наиболее часто возникает небольшая гипотензия, особенно при введении больших доз. Применение препарата противопоказано при повышенной чувствительности к алпростадилу в анамнезе, риске возникновения приапизма и нарушении свертываемости. Несмотря на хорошую эффективность, показатели отказа от препарата составляют 41–68% [477, 521, 526, 527], и большинство пациентов прекращают его применять в первые два-три месяца. В сравнительном исследовании получены самые низкие показатели отказа от применения для монотерапии алпростадилом (27,5%) по сравнению с остальными комбинациями (37,6%), причем после первых месяцев от терапии отказываются около 10% пациентов в год [528]. Причины отказа включают желание пациента получить постоянный эффект (29%), отсутствие подходящего партнера (26%), низкую эффективность (23%) (особенно среди пациентов, рано отказавшихся от применения), страх перед иглой (23%), страх осложнений (22%) и недостаток спонтанности (21%). Подробное консультирование пациентов во время амбулаторного обучения, а также тщательное наблюдение играют важную роль в приверженности интракавернозным инъекциям [529–531].

5.6.2.8. Комбинированная терапия

В таблице 16 представлены доступные препараты для интракавернозного введения (состав и характеристики). Комбинированная терапия позволяет воспользоваться преимуществами разных механизмов действия препаратов, а также уменьшить побочные эффекты за счет снижения дозы каждого из них.

- Папаверин (20–80 мкг) стал первым препаратом, используемым для интракавернозных инъекций. В настоящее время используется только в рамках комбинированной терапии из-за высокой частоты побочных эффектов при монотерапии. Папаверин не зарегистрирован для лечения ЭД.
- Фентоламин используется в комбинированной терапии для повышения эффективности. При монотерапии его эффективность в лечении ЭД низкая.
- В литературе не представлено убедительных данных по эффективности других препаратов, таких как вазоактивный интестинальный пептид, донаторы NO (линзидомин), форсколин, активаторы калиевых каналов, моксисилит или пептид, связанный с геном кальцитонина, обычно вводимые в сочетании с основными препаратами [532, 533]. Большинство комбинаций не стандартизированы, и во многих странах мира доступ к этим препаратам ограничен.
- Папаверин (7,5–45 мг) в сочетании с фентоламином (0,25–1,5 мг) и папаверин (8–16 мг) в сочетании с фентоламином (0,2–0,4 мг) и алпростадилом (10–20 мкг) широко применяются и имеют высокую эффективность, хотя не зарегистрированы для лечения ЭД [534, 535]. Тройная комбинация папаверина, фентоламина и алпростадила имеет самую высокую эффективность, достигающую 92%. Эта комбинация имеет те же побочные эффекты, что и монотерапия алпростадилом, но благодаря низкой дозе последнего частота болей в половом члене ниже. При этом фиброз развивается чаще, чем при введении папаверина (5–10%) (в зависимости от общей дозы).
- Вазоактивный интестинальный пептид (25 мкг) + фентоламина мезилат (1–2 мг) (InvicorpTM, в настоящее время зарегистрирован в Скандинавии) представляют собой комбинацию двух активных компонентов с взаимодополняющим механизмом действия. Данный препарат эффективен для интракавернозных инъекций более чем у 80% мужчин с ЭД, включая пациентов, которым не помогают другие препараты. В отличие от других вариантов интракавернозной терапии данная комбинация очень редко вызывает боли в половом члене и практически не вызывает приапизма [536].

Несмотря на высокую эффективность, у 5–10% пациентов комбинации интракавернозных инъекций неэффективны. Добавление силденафила при неэффективности интракавернозного введения тройной комбинации позволяет получить эрекцию как минимум у 31% пациентов [537]. Следует отметить, что комбинированная терапия вызывает побочные эффекты в 33% случаев, в том числе головокружение в 20%. Эту стратегию следует применять у тщательно отобранных пациентов, прежде чем переходить к имплантации пенильных протезов.

Таблица 16. Интракавернозные инъекции – препараты и характеристики

Название	Действующее вещество	Дозировка	Эффективность	Нежелательные явления	Комментарии
Caverject™ или Edex/ Viridal™	Алпростадил	5–40 мкг/мл	~ 70%	Боль в половом члене, приапизм, фиброз	Удобная форма
Папаверин	Папаверин	20–80 мг	< 55%	Подъем уровня печеночных ферментов, приапизм, фиброз	Не применяется в виде монотерапии
Фентоламин	Фентоламин	0,5 мг/мл	Очень низкая эффективность в режиме монотерапии	Системная гипотензия, рефлекторная тахикардия, заложенность носа и расстройство желудочно-кишечного тракта	Не применяется в виде монотерапии
Bimix	Папаверин + фентоламин	30 мг/мл + 0,5 мг/мл	~ 90%	Сопоставимы с алпростадилом (менее интенсивная боль)	Не зарегистрирован для лечения ЭД
Trimix	Папаверин + фентоламин + алпростадил	30 мг/мл + 1 мг/мл + 10 мкг/мл	~ 92%	Сопоставимы с алпростадилом (менее интенсивная боль)	Не зарегистрирован для лечения ЭД
Invicorp™	Вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) + фентоламин	25 мкг + 1–2 мг	~ 80%	Сопоставимы с алпростадилом, но не вызывают боли	Удобная форма

В настоящее время предложен ряд потенциально новых методов лечения ЭД, от инновационных вазоактивных препаратов и трофических факторов до терапии стволовыми клетками и генной терапии. Большинство этих подходов требуют дальнейшего изучения в крупных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях, чтобы получить убедительные данные и дать рекомендации высокой степени [538–543].

5.6.2.8.1. Эректильная дисфункция после РПЭ

Для восстановления эректильной функции и сексуальной активности после РПЭ очень важное значение имеют препараты, улучшающие эрекцию. Кроме того, в исследованиях на животных показано, что они могут профилактировать фиброз кавернозных тел и поддерживать длину полового члена. На фоне приема препаратов для лечения или профилактики ЭД повышается частота восстановления эректильной функции после РПЭ. Ранняя и поздняя реабилитация полового члена по-разному влияет на время восстановления эректильной функции [544], хотя к настоящему времени отсутствуют данные по оптимальным режимам реабилитации, которые приводили бы к до-

стижению спонтанных эрекций, не требующих приема лекарств [343, 545, 546]. В проспективных исследованиях не показано, что реабилитация полового члена повышает вероятность спонтанного восстановления эректильной функции после нервосберегающей РПЭ [546]. На рис. 4 представлены доступные в настоящее время методы и алгоритм лечения ЭД.

Терапия ЭД после РПЭ значительно изменилась после появления ингибиторов ФДЭ-5, с учетом их доказанной эффективности, простоты применения, хорошей переносимости, отличного профиля безопасности и положительного влияния на качество жизни. Необходимо отметить, что у пациентов с ЭД после РПЭ ингибиторы ФДЭ-5 обычно малоэффективны. Тем не менее с момента появления на рынке они считаются препаратами первой линии у пациентов после нервосберегающей РПЭ, вне зависимости от доступа [343, 352, 353]. Описан целый ряд клинических параметров, которые могут быть прогностически значимыми для эректильной функции после РПЭ. Возраст пациента, исходная эректильная функция и качество нервосбережения являются ключевыми факторами сохранения эректильной функции [352, 353, 361, 547].

Эффективность силденафила у пациентов после нервосберегающей РПЭ в различных исследованиях составляет от 35 до 75% и от 0 до 15% у пациентов, которым проводили РПЭ с или без нервосбережения [352, 548]. Применение в раннем послеоперационном периоде высоких доз силденафила сопровождается сохранением гладких мышц в кавернозных телах [549]. Ежедневное назначение силденафила способствует повышению показателей самостоятельного восстановления эректильной функции по сравнению с плацебо после РПЭ с двусторонним сохранением сосудисто-нервных пучков у пациентов с исходно нормальной эректильной функцией [550]. Напротив, в проспективном рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании, в котором изучали эффективность силденафила цитрата при приеме на ночь для реабилитации полового члена с оценкой ригидности в ночное время и показателя МИЭФ-5, не показано преимущества по сравнению с приемом «по требованию» [551].

Применение тадалафила при ЭД после двусторонней нервосберегающей РПЭ изучали в крупном многоцентровом исследовании в Европе и США. Эректильная функция улучшилась у 71% пациентов, получавших тадалафил по 20 мг, по сравнению с 24%, получавшими плацебо, в то время как частота успешных попыток половых актов при терапии тадалафилом по 20 мг составила 52%, а в группе плацебо – 26% [552]. Кроме того, в 50 центрах из 9 европейских стран и Канады проводилось рандомизированное двойное слепое исследование с двойным плацебо-контролем, включавшее мужчин в возрасте < 68 лет с исходно нормальной эректильной функцией, которым проводилась РПЭ с нервосбережением. В исследовании сравнивали прием тадалафила 1 р/сут и плацебо [546]. Тадалафил был эффективнее в достижении лекарственно-индуцируемой эрекции после РПЭ с нервосбережением, и результаты свидетельствуют о его возможной роли в раннем послеоперационном периоде в восстановлении эректильной функции и поддержании длины полового члена [546]. После прекращения терапии через 9 месяцев качество спонтанной эрекции не улучшалось [546]. При ежедневном приеме тадалафила улучшается качество жизни после операции как в двойной слепой фазе, так и во время фазы открытого приема [553].

В рандомизированном многоцентровом проспективном плацебоконтролируемом исследовании у больных с ЭД после нервосберегающей РПЭ изучали применение варденафила [554]. При двустороннем нервосбережении наблюдалось улучшение эректильной функции при приеме 10 и 20 мг варденафила в 71 и 60% случаев соответственно. При расширенном анализе у тех же пациентов, которым проводилось нервосбережение, выявлено преимущество варденафила по сравнению с плацебо по степени удовлетворенности половым актом, ригидности эрекции, оргазмической функции и общей степени удовлетворенности сексуальными отношениями [555]. В рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании с параллельными группами, проведенном в 87 центрах Европы, Канады, Южной Африки, США, сравнивали применение варденафила «по требованию» или на ночь у мужчин с ЭД после двусторонней нервосберегающей РПЭ [545]. При исходном показателе эректильной функции по МИЭФ (МИЭФ-ЭФ) не менее 26 баллов варденафил был эффективен при приеме «по требованию» [545].

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании с параллельными группами 298 пациентов с ЭД после РПЭ с двусторонним нервосбережением рандомизировали в группы 100 мг, 200 мг аванафила или плацебо (прием за 30 минут до сексуальной активности) на период 12 недель. В группе 100 мг и 200 мг аванафила наблюдалось повышение показателя SEP2 (дневник сексуальных отношений) и SEP3, а также изменение среднего показателя домена эректильной функции шкалы МИЭФ по сравнению с плацебо ($p < 0,01$) [391].

В Кокрейновском систематическом обзоре проанализированы результаты 8 рандомизированных исследований [556]. Показано, что прием ингибиторов ФДЭ-5 в режиме «по требованию» оказывает незначительное влияние или не оказывает влияния на показатели эрекции, описыва-

емой пациентами, при краткосрочном наблюдении (до 12 месяцев) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения. Кроме того, на фоне ежедневного приема ингибиторов ФДЭ-5 отмечалось небольшое различие или отсутствие различий в ближайших и отдаленных показателях эректильной функции (ближайшие: отношение риска (ОР) 1,00, 95% ДИ 0,65–1,55; отдаленные: ОР 0,74, 95% ДИ 0,48–1,14; в обоих случаях очень низкое качество данных). Авторы пришли к выводу, что стратегии реабилитации полового члена после РПЭ с использованием ингибиторов ФДЭ-5 не повышают показатели эрекции, описываемой пациентами, по сравнению с приемом в режиме «по требованию». Таким образом, ежедневная терапия ингибиторами ФДЭ-5 оказывает незначительное влияние или не оказывает влияния на ближайшие и отдаленные (более 12 месяцев) показатели эрекции, описываемой пациентами, по сравнению с приемом «по требованию». Наконец, при краткосрочном наблюдении ежедневая терапия ингибиторами ФДЭ-5 оказывает незначительное влияние или не оказывает влияния на показатели эрекции, описываемой пациентами, по сравнению с интрауретральным введением простагландина E1 в режиме «по требованию».

Исторически варианты лечения ЭД после операции включают интракавернозные инъекции [557], микросуппозитории в уретру [352, 558], вакуумную терапию [343, 352, 559, 560] и пенильные протезы [352, 561, 562]. Интракавернозные инъекции и имплантация пенильных протезов рекомендуются в качестве второй и третьей линии терапии при неэффективности пероральных препаратов или противопоказаниях к ним [342, 343, 563]. В метаанализе показано, что раннее применение вакуумной терапии имеет высокую эффективность у пациентов после РПЭ и не вызывает серьезных побочных эффектов, поэтому ее можно рассматривать в качестве альтернативы после обсуждения с пациентом [564].

5.6.2.9. Сосудистые операции

5.6.2.9.1. Хирургическое лечение посттравматической артериогенной ЭД

У молодых пациентов с травмой органов таза или промежности отдаленная эффективность хирургической реваскуляризации полового члена составляет 60–70% [519, 565]. Необходимо подтверждать поражение с помощью дуплексного УЗИ и фармакоартериографии полового члена. Противопоказанием к реваскуляризации считают веноокклюзионное поражение кавернозных тел, которое необходимо исключать с помощью динамической инфузионной кавернозометрии и кавернозографии.

5.6.2.9.2. Хирургическое лечение веноокклюзивной дисфункции

В настоящее время не рекомендуется проводить сосудистые хирургические вмешательства при веноокклюзионной дисфункции, учитывая низкую эффективность при длительном наблюдении [565].

5.6.2.9.3. Имплантация пенильных протезов

Хирургическая имплантация пенильных протезов показана пациентам, (i) которые не подходят для назначения различных препаратов или предпочитают радикальное лечение; и (ii) при неэффективности консервативной терапии (рис. 6) [566]. Существует два типа протезов: гибкие (полужесткие, механические, мягкие гибкие) и надувные (двух- или трехкомпонентные) [352, 561, 567–569]. Большинство пациентов предпочитают трехкомпонентные протезы в силу достижения более «естественной» эрекции, хотя не проводилось проспективных рандомизированных исследований, в которых бы сравнивали удовлетворенность обоими типами протезов. Тем не менее двухкомпонентные надувные протезы могут быть надежным вариантом у пациентов, отказывающихся от высокого риска осложнений, связанных с установкой резервуара (например, после операций на органах брюшной полости). Полужесткий протез позволяет получить ригидный половой член, который можно вручную расположить в эрегированном состоянии или состоянии покоя, его легко устанавливать и использовать [352, 561, 567, 568]. Недостатки включают отсутствие естественной эрекции, заметность, уменьшение длины и ширины полового члена [568, 570]. Такие протезы подходят для мужчин с ограниченной подвижностью рук.

Существует два основных доступа для имплантации пенильных протезов: пено-скротальный и инфрапубикальный [567, 568, 570, 571]. Пено-скротальный доступ обеспечивает хорошую визуализацию, позволяет при необходимости подойти к проксимальной части ножек полового члена, избегая повреждения дорзальных нервов, и установить помпу под контролем зрения. Однако при этом доступе резервуар устанавливается в позадилонное пространство вслепую, что может быть затруднительным у больных с операциями на органах малого таза в анамнезе (в основном после радикальной цистэктомии) или требует отдельного разреза для установки помпы под контролем зрения. В систематическом обзоре не выявлено различий между двумя хирургическими подходами по удовлетворенности и частоте осложнений. Авторы пришли к выводу, что хирург должен освоить оба метода и выбирать необходимый доступ в сложных случаях [572]. Повторные операции уступают

по эффективности и технически сложнее. Вне зависимости от показаний при правильном консультировании имплантация пенильных протезов дает одни из самых высоких показателей удовлетворенности (92–100% пациентов и 91–95% партнерш) среди всех методов лечения ЭД [352, 561, 567, 573–581]. У пациентов с благоприятным прогнозом после РПЭ комбинированная операция с имплантацией пенильных протезов и мужского слинга или искусственного мочевого сфинктера имеет доказанную эффективность, хорошие отдаленные результаты и позволяет решить две проблемы [352, 561, 582–584]. Структурированное психосексуальное консультирование пациентов и их партнеров после имплантации протезов способствует улучшению сексуальной активности и функции [585].

5.6.2.9.4. Имплантация пенильных протезов: осложнения

Осложнения имплантации протезов полового члена делятся на два вида: механические и инфекционные. В результате технических модификаций наиболее часто используемых трехкомпонентных протезов (AMS 700CX/CXMTM и Coloplast Alpha ITM) механические повреждения в течение 5 лет встречаются менее чем в 5% случаев [561, 586, 587]. Аккуратная хирургическая техника и адекватная антибиотикопрофилактика против грамположительных и грамотрицательных бактерий позволяют снизить риск развития инфицирования при первичной имплантации до 2–3% у больных группы низкого риска в клиниках с большим потоком пациентов [588–591]. В дальнейшем показатели развития инфекции могут снизиться еще на 1–2% благодаря установке протезов, содержащих антибиотики (AMS InhibizoneTM), или протезов с гидрофильным покрытием (Coloplast TitanTM) [561, 588, 592–595]. Для снижения риска инфицирования можно использовать протезы с покрытием и тщательно соблюдать хирургическую технику во избежание длительного воздействия на рану и для минимизации контакта с кожей (бесконтактная техника). Другие методы, для которых отсутствуют убедительные данные, включают продленную антибактериальную профилактику (> 24 часов), подстригание волос ножницами и обработку кожи спиртовым раствором хлоргексидина [596]. Кроме того, по данным плацебоконтролируемого рандомизированного исследования, выявление и предварительное лечение пациентов с носительством золотистого стафилококка в полости носа мупироцином и хлоргексидином перед операцией позволяет снизить риск инфекции хирургического доступа с 4,4 до 0,9% [597]. Следует отметить, что в течение последних десятилетий риск инфицирования пенильных протезов снизился за счет улучшения конструкции и накопления опыта [598].

Группа высокого риска включает пациентов, которым проводят повторные операции, больных с нарушением иммунитета (иммуносупрессией, сахарным диабетом, повреждением спинного мозга) или фиброзом кавернозных тел [561, 567, 589, 599–601]. В крупном анализе базы данных показано, что сахарный диабет является фактором риска инфицирования пенильных протезов. Это подчеркивает необходимость отбора пациентов, а также изучения того, снижает ли оптимизация уровня гликемии перед операцией риск инфицирования [602]. К сожалению, не проводилось рандомизированных исследований, в которых был бы определен идеальный и/или необходимый пороговый уровень гликированного гемоглобина, при котором можно проводить установку пенильных протезов пациентам с сахарным диабетом [603].

При инфекции необходимо удалить протезы и провести антибиотикотерапию. В качестве альтернативы описано удаление протезов с одновременной имплантацией новых протезов после обильного промывания лекарственными растворами. Эффективность такого подхода превышает 80% [589, 600, 604, 605]. В настоящее время невозможно дать убедительных рекомендаций по тактике после удаления протезов. Ревизию в большинстве случаев проводят при механических поломках или сочетании эрозии и инфекции [594, 596]. Хорошие функциональные результаты после ревизии достигаются у 93% больных [588, 589, 604, 606, 607].

Кроме инфицирования и механической поломки, в 1–6% может развиться эрозия латеральной поверхности дистальной части кавернозных тел, уретры, головки или других структур [608]. Аналогично, у 1,5% пациентов развиваются ишемия и некроз головки [609]. Факторы риска данных серьезных осложнений включают выраженные сосудистые нарушения, например при сахарном диабете, или одновременную операцию по удлинению полового члена.

5.6.2.9.4.1. Выводы по имплантации пенильных протезов

Имплантация пенильных протезов остается привлекательным вариантом для пациентов, у которых неэффективны более консервативные методы. Получено достаточно данных, чтобы можно было рекомендовать имплантацию при неэффективности менее инвазивных методов, благодаря высокой эффективности, безопасности и удовлетворенности пациентов [610]. К настоящему времени не проводилось сравнительных исследований различных протезов, в которых было бы показано преимущество какого-либо из них.

Таблица 17. Пенильные протезы, доступные на рынке

Полужесткие протезы	Надувные протезы	
	Двухкомпонентные	Трехкомпонентные
Spectra™ [AMS]	AMS Ambicor™ (Boston Scientific)	Titan™ (Coloplast)
Genesis™ [Mentor]		Titan OTR NB™ (Narrow base, с узким основанием) [Coloplast]
Tube™ [Promedon]		Titan Zero Degree™
ZSI 100™ [Zephyr]		AMS 700 CX™ [Boston Scientific]
Virilis II™ [Subrini]		AMS 700 LGX™ [Boston Scientific]
		AMS 700 CXR™ [Boston Scientific]
		ZSI 475™ [Zephyr]

5.6.3. Клинические рекомендации по лечению ЭД

Рекомендация	СР
Необходимо исключать неправильное применение и плохую информированность пациентов о механизме действия и способе приема ингибиторов ФДЭ-5, поскольку они являются основными причинами неэффективности	Слабая
Для повышения эффективности медикаментозной терапии в качестве психологического подхода показана когнитивная поведенческая терапия (включая партнера)	Сильная
Необходимо обсуждать с пациентом перед РПЭ (вне зависимости от доступа) риск изменения сексуальной функции, включая снижение либидо, оргазмической функции, анэякуляцию, изменения по типу болезни Пейрони и уменьшение размеров полового члена	Сильная
Перед лечением ЭД или одновременно с ним необходимо модифицировать образ жизни и факторы риска	Сильная
Если выявлена причина ЭД, поддающаяся лечению, необходимо корректировать ее в первую очередь	Слабая
Ингибиторы ФДЭ-5 представляют собой терапию первой линии	Сильная
Топический/интрауретральный алпростадил является альтернативой интракавернозным инъекциям для пациентов, которые предпочитают менее инвазивное лечение	Слабая
Топический/интрауретральный алпростадил является альтернативой терапии первой линии для хорошо информированных пациентов, которые отказываются или имеют противопоказания к ингибиторам ФДЭ-5	Слабая
НУВТ показана при васкулогенной ЭД легкой степени для хорошо информированных пациентов, которые отказываются или имеют противопоказания к ингибиторам ФДЭ-5 или которым необходимо радикальное лечение. НУВТ показана при неэффективности ингибиторов ФДЭ-5	Слабая
Вакуумные устройства являются терапией первой линии у хорошо информированных пациентов, редко совершающих половые акты и страдающих сопутствующими заболеваниями, при которых требуются неинвазивные и нелекарственные методы лечения ЭД	Слабая
Интракавернозные инъекции показаны в качестве альтернативной терапии первой линии для хорошо информированных пациентов или терапии второй линии	Сильная
Имплантация пенильных протезов показана при неэффективности других методов лечения или по желанию пациента	Сильная
В настоящее время отсутствуют данные в поддержку какого-либо из режимов реабилитации полового члена после РПЭ	Сильная
После РПЭ/операций на органах таза и других радикальных методов лечения РПЖ необходимо как можно раньше начать терапию, направленную на улучшение эрекции	Слабая

5.6.4. Наблюдение

Наблюдение имеет важное значение для оценки эффективности и безопасности проводимого лечения. Кроме того, следует оценивать удовлетворенность пациента, поскольку успешное лечение ЭД не ограничивается эффективностью и безопасностью. Врачи должны помнить о том, что нет одного варианта лечения, который подойдет всем пациентам или во всех ситуациях, что подробно описано в настоящем разделе.

6. Расстройства эякуляции

6.1. Введение

Эякуляция представляет собой сложный физиологический процесс, который состоит из эмиссии и выброса эякулята и опосредован сложными неврологическими и гормональными взаимодействиями [611]. Любое их нарушение может привести к различным расстройствам эякуляции (табл. 18).

Таблица 18. Спектр расстройств эякуляции

Преждевременная эякуляция
Отсроченная или поздняя эякуляция
Анэякуляция
Болезненная эякуляция
Ретроградная эякуляция
Аноргазмия
Гематоспермия

6.2. Преждевременная эякуляция

6.2.1. Эпидемиология

Исторически основной проблемой при оценке распространенности ПЭ было отсутствие общепринятых критериев на момент проведения исследований [172]. В исследовании National Health and Social Life Survey (NHSLS) в США получены самые высокие показатели ПЭ, составляющие 31% (у мужчин 18–59 лет) [177]. Распространенность в возрастных группах 18–29, 30–39, 40–49, 50–59 лет составила соответственно 30, 32, 28 и 55%. При этом маловероятно, что частота ПЭ может достигать 20–30% на основании оценки относительно небольшого числа мужчин, которые обратились за лечением ПЭ. Эти высокие показатели могут быть обусловлены использованием единственного дихотомического вопроса (да/нет) о том, происходит ли у обследуемого эякуляция слишком рано. По данным интернет-опроса PEPA (PE Prevalence and Attitudes), распространенность ПЭ составляет 22,7% (24,0% в США, 20,3% в Германии и 20% в Италии), а у мужчин старше 24 лет не наблюдалось возрастных различий [178]. В соответствии с четырьмя подтипами ПЭ, предложенными Waldinger и соавт. [181], распространенность пожизненной ПЭ составляет 2,3%, приобретенной – 3,9%, вариабельной – 8,5% и ЭД, напоминающей ПЭ, или субъективной ПЭ – 5,1% [179]. Распространенность вторичной и первичной ПЭ в общей популяции около 5% соответствует эпидемиологическим данным, согласно которым примерно у 5% мужчин ЛВИЭ составляет менее 2 минут [185].

6.2.2. Патофизиология и факторы риска

Этиология ПЭ неизвестна. В литературе опубликовано недостаточно данных, подтверждающих гипотезы о психологических и физиологических причинах, включая беспокойство [612–616], повышенную чувствительность полового члена [617–623] и дисфункцию рецептора 5-HT [624–629]. Предполагается, что патофизиология пожизненной ПЭ опосредована очень сложным взаимодействием центральных и периферических серотонинергических, дофаминергических, окситоцинергических, эндокринологических, генетических и эпигенетических факторов [633]. С другой стороны, приобретенная ПЭ может развиваться из-за психологических проблем, включая тревожность при половом акте, психологические проблемы или проблемы в отношениях и/или сопутствующих заболеваний, таких как ЭД, простатит и гипертиреоз [634–636].

У значительного числа мужчин, страдающих ЭД, также имеется и ПЭ [188, 334]. Высокий уровень беспокойства, связанного с ЭД, может усилить ПЭ, что приводит к риску ошибочного установления диагноза ПЭ, вместо лежащей в основе ЭД. Согласно исследованию NHLS, распространенность ПЭ не зависит от возраста [177] в отличие от ЭД, частота которой увеличивается с возрастом. Напротив, в другой публикации показано увеличение распространенности ПЭ с возрастом [637]; например, по данным Verze и соавт., показатели ПЭ, по данным опросника Premature

Ejaculation Diagnostic Tool (PEDT) (≥ 11 баллов) [638], увеличиваются пропорционально возрасту [639]. ПЭ не связана с семейным статусом и уровнем дохода [177, 639], однако более распространена среди мужчин с темной кожей и мужчин, имеющих латиноамериканских и мусульманских предков [176, 640], и может встречаться чаще у мужчин с низким уровнем образования [177, 188]. Другие факторы риска могут включать генетическую предрасположенность [629, 641–644], слабое здоровье и ожирение [177], простатит [323, 645–648], низкий уровень пролактина [649], высокий уровень тестостерона [650], дефицит витаминов D и B12 [651, 652], сахарный диабет [653, 654], метаболический синдром [654, 655], отсутствие физической активности [656], эмоциональные переживания и стресс [177, 657, 658], симптомы депрессии [658], а также травмирующие переживания, связанные с прошлым сексуальным опытом [117, 188]. Согласно данным единственного исследования относительно тактик изменения и предупреждения риска [659], успешное устранение причины у пациентов с хроническим простатитом и ПЭ привело к значительному улучшению показателя ЛВИЭ и контролю над эякуляцией по сравнению с пациентами, не получавшими лечения.

6.2.3. Влияние ПЭ на качество жизни

У мужчин, страдающих ПЭ, ниже удовлетворенность сексуальными отношениями, половыми актами, они испытывают напряжение во время полового акта и реже вступают в сексуальные отношения [257, 660, 661]. Негативное влияние ПЭ распространяется не только на сексуальную дисфункцию. ПЭ приводит к снижению уверенности в себе, ухудшению отношений с партнершей и может вызывать подавленность, беспокойство, растерянность и депрессию [257, 662, 663]. Кроме того, ПЭ может влиять на сексуальную функцию партнерши, и ее удовлетворенность сексуальными отношениями уменьшается по мере увеличения степени ПЭ [664–666]. Несмотря на серьезные последствия для психоэмоционального состояния и качества жизни, слишком мало мужчин с ПЭ обращается за помощью. В исследовании GSSAB 78% мужчин, сообщивших о сексуальной дисфункции, не обращались за профессиональной медицинской помощью или рекомендациями в отношении сексуальных нарушений [188]. Важно отметить, что мужчины намного чаще обращаются за помощью по поводу ЭД, чем в связи с ПЭ [188]. В исследовании PEPA только 9% мужчин, сообщивших о ПЭ, консультировались по этому поводу с врачом [178]. Основной причиной, почему ПЭ не обсуждалась со специалистом, является неловкость и убежденность пациента в том, что данное нарушение не лечится. Специалисты часто испытывают неудобство при обсуждении сексуальных проблем пациента, как правило, из-за смущения и недостатка знаний или клинического опыта в лечении ПЭ [320, 667, 668]. Врач должен обнадежить пациента, чтобы он рассказал о ПЭ.

6.2.4. Классификация

По-прежнему не достигнуто консенсуса по определению и классификации ПЭ [669]. В настоящее время общепринято, что ПЭ представляет собой широкий термин, который включает различные состояния, относящиеся к общей категории. В Международной классификации болезней 11-го пересмотра представлено последнее определение ПЭ, в котором она переименована в раннюю эякуляцию [670]: «Ранняя эякуляция у мужчин характеризуется семяизвержением до или в течение короткого промежутка времени после введения полового члена во влагалище или другой сексуальной стимуляции; при этом мужчина не может контролировать или слабо контролирует эякуляцию. Ранняя эякуляция может возникать периодически или постоянно в течение как минимум нескольких месяцев и связана с клинически значимым дистрессом».

Данное определение включает пять категорий: мужская ранняя эякуляция, пожизненная генерализованная и ситуационная, приобретенная генерализованная и ситуационная, неспецифическая.

В Диагностико-статистическом руководстве по психическим расстройствам (5-я версия – DSM-V) приводится следующее определение ПЭ:

- повторяющаяся эякуляция в течение 1 минуты после вагинального проникновения;
- в течение не менее 6 месяцев;
- в 75–100% случаев;
- состояние приводит к клинически значимому стрессу, разочарованию в сексуальной активности, неудовлетворенности или напряженности между партнерами;
- состояние не связано с другим психическим расстройством, приемом лекарств или запрещенных препаратов или сопутствующим заболеванием [671].

В рекомендациях ЕАУ адаптировано определение ПЭ, разработанное Международным обществом сексуальной медицины (ISSM), которое является первым научно обоснованным [672]. Согласно данному определению, ПЭ представляет собой нарушение сексуальной функции у мужчин, характеризующееся следующим:

1) эякуляция, которая всегда или почти всегда происходит до либо в течение 1 минуты после вагинального проникновения;
2) неспособность отсрочить эякуляцию при каждом или почти каждом вагинальном проникновении;
3) наличие негативных последствий для самого пациента, таких как стресс, беспокойство, разочарование и/или уход от сексуальных отношений.

Кроме того, рассмотрено еще два синдрома ПЭ [631]:

- «естественно изменяющаяся ПЭ» характеризуется непостоянными и нерегулярными преждевременными эякуляциями и представляет собой нормальные вариации при сексуальной активности;
- «субъективная ПЭ» диагностируется при субъективном восприятии постоянной или непостоянной быстрой эякуляции во время сексуального контакта, тогда как ЛВИЭ находится в пределах нормы или может быть даже дольше. Такое состояние не следует рассматривать как симптом или проявление какого-либо заболевания.

Добавление новых типов ПЭ связано с ограничением каждого определения по отдельности и позволяет облегчить стратификацию пациентов, а также диагностику и лечение ПЭ [673].

6.2.5. Диагностика ПЭ

Диагностика ПЭ основана на медицинском и сексуальном анамнезе пациента [185, 674, 675]. В анамнезе должно быть указано, является ПЭ первичной или приобретенной и относится к ситуационной (при конкретных обстоятельствах, связанных с партнером) или постоянной. Особое внимание следует уделить продолжительности эякуляции, степени сексуальной стимуляции, ее влиянию на сексуальную активность и качество жизни и применению запрещенных препаратов или наркотическую зависимость. Также важно дифференцировать ПЭ и ЭД. У многих пациентов с ЭД развивается вторичная ПЭ из-за беспокойства, связанного с трудностью в достижении и поддержании эрекции [334, 676]. Более того, некоторые пациенты не знают, что потеря эрекции после эякуляции естественна, и могут ошибочно жаловаться на ЭД, хотя в действительности они страдают ПЭ [677]. Есть несколько совпадающих определений ПЭ с четырьмя общими факторами (табл. 19), что обусловливает многомерный диагноз [678].

Таблица 19. Общие факторы риска в разных определениях ЭД

• Время до эякуляции по показателю ЛВИЭ
• Ощутимый контроль над эякуляцией
• Дистресс, беспокойство, потерянность, трудности в отношениях с партнером, связанные с эякуляторной дисфункцией

6.2.5.1. Время интравагинальной задержки семяизвержения

Хотя ЛВИЭ предлагалось в качестве объективного критерия диагностики и эффективности лечения [679, 680], использование одного показателя недостаточно для выявления ПЭ, поскольку он может в значительной степени совпадать у мужчин с ПЭ и отсутствием таковой [681, 682]. Кроме того, у некоторых мужчин ПЭ не связана с классическим половым актом и наблюдается при мастурбации, оральном или анальном сексе, поэтому ЛВИЭ не подходит для ее оценки. Показатель ЛВИЭ непосредственно связан с ощутимым контролем над эякуляцией, однако он не позволяет оценить наличие стресса и удовлетворенность половым актом [683]. Ощутимый контроль над эякуляцией в значительной степени и напрямую влияет на обеспокоенность пациента, связанную со временем наступления семяизвержения, и удовлетворенность половым актом (каждый показатель имеет непосредственное влияние на межличностные проблемы, связанные с эякуляцией) [684]. В повседневной клинической практике достаточно показателя ЛВИЭ, измеренного самим пациентом [173]. Самостоятельно измеренные показатели ЛВИЭ взаимозаменяемы и позволяют диагностировать ПЭ с 80%-й чувствительностью и 80%-й специфичностью [685]. Специфичность можно улучшить до 96%, объединив показатель ЛВИЭ и один исход, описываемый пациентом (ИОП), по контролю над эякуляцией и удовлетворенности половым актом (при колебании от 0 – очень слабого – до 4 – очень хорошего), а также показатель личного стресса и трудностей в отношениях (от 0 – отсутствие – до 4 – чрезмерные). При этом самостоятельно измеренный показатель ЛВИЭ может быть завышен примерно на 1 минуту, поэтому, если пациент обращается с первичной ПЭ, необходимо измерять ЛВИЭ с помощью секундомера [686].

В клинических исследованиях необходимо измерять показатель ЛВИЭ секундомером. Для оценки эффективности лекарственной терапии ПЭ Waldinger и соавт. предлагают использовать средний геометрический показатель ЛВИЭ вместо среднего арифметического, поскольку распределенные данные ЛВИЭ могут быть искажены. Кроме того, при использовании средней арифметической можно переоценить связанное с лечением увеличение времени эякуляции [687].

6.2.5.2. Анкеты для оценки ПЭ

В результате необходимости объективной оценки ПЭ был разработан ряд анкет, основанных на использовании ИОП. Только два опросника позволяют дифференцировать ПЭ и ее отсутствие:

- Диагностический опросник по преждевременной эякуляции (Premature Ejaculation Diagnostic Tool – PEDT), состоящий из 5 вопросов, выделенных в фокус-группах и интервью в США, Германии и Испании. Он позволяет оценить степень контроля, частоту, минимальный уровень стимуляции, дистресс, трудности в межличностных отношениях [688]. Общий показатель 11 баллов и более свидетельствует о наличии ПЭ, показатель 9–10 баллов – возможном наличии ПЭ, а показатель < 8 баллов – низкой вероятности ПЭ;
- Арабский индекс преждевременной эякуляции (Arabic Index of Premature Ejaculation – AIPE) состоит из 7 вопросов и разработан в Саудовской Аравии. Он позволяет оценить сексуальное влечение, степень ригидности эрекции для эффективного полового акта, время до эякуляции, степень контроля, степень удовлетворенности пациента и партнерши, уровень тревожности или депрессии [689]. Порог в 30 баллов (при возможных показателях от 7 до 35 баллов) обладает наибольшей чувствительностью в выявлении ПЭ. Степень ПЭ классифицируется как тяжелая (7–13 баллов), умеренная (14–19), легкая/умеренная (20–25) и легкая (26–30).

Хотя в клинической практике чаще всего применяется опросник PEDT, отмечается низкая корреляция между диагнозом, установленным по данным PEDT, и состоянием, описываемым пациентом. Так, ПЭ описывали всего 40% мужчин с ПЭ, диагностированной по шкале PEDT, и 19% пациентов с «возможным наличием ПЭ» [274]. При этом в другом исследовании показано, что PEDT имеет высокую валидность в скрининге пожизненной и приобретенной ПЭ, согласно определению, основанному на доказательствах [62]. Эти инструменты стали важным этапом в процессе упрощения методологии исследований лекарственной терапии ПЭ, хотя необходимо их дальнейшее валидирование среди жителей других регионов [690].

Для описания ПЭ и оценки эффективности лечения используют другие опросники, в том числе Профиль преждевременной эякуляции (Premature Ejaculation Profile – PEP) [682], Индекс преждевременной эякуляции (Index of Premature Ejaculation – IPE) [691] и Опросник для оценки сексуального здоровья мужчин в отношении эякуляторной дисфункции (Male Sexual Health Questionnaire Ejaculatory Dysfunction – MSHQ-EjD) [692]. В настоящее время применять их в повседневной клинической практике необязательно.

6.2.5.3. Физикальное исследование и методы диагностики

Физикальное исследование входит в базовую оценку ПЭ. Оно включает краткую оценку урологической, эндокринной и нервной систем, чтобы выявить заболевания, связанные с ПЭ или другими типами сексуальной дисфункции, такие как эндокринопатии, болезнь Пейрони, уретрит или простатит. Лабораторные или физиологические исследования проводятся при наличии специфических данных анамнеза или физикального обследования, причем их выполнение необязательно [674].

6.2.5.4. Рекомендации по диагностике ПЭ

Рекомендации	**СР**
Диагностика и классификация ПЭ основаны на медицинском и сексуальном анамнезах. Необходимо оценивать показатель ЛВИЭ (измеренный самостоятельно), ощутимый контроль, дистресс и трудности в отношениях из-за эякуляторной дисфункции	Сильная
Не проводите измерение ЛВИЭ секундомером в клинической практике	Слабая
Не используйте исходы, описанные пациентом (ИОП), в клинической практике	Слабая
Физикальное исследование необходимо для первоначальной оценки ПЭ с целью выявить лежащие в основе нарушения, которые, возможно, связаны с ПЭ или другими сексуальными расстройствами, в особенности ЭД	Сильная
Рутинная лабораторная или нейрофизиологическая диагностика не рекомендуется. Их нужно назначать только при наличии специфичных данных анамнеза или физикального обследования	Сильная

6.2.6. Лечение

Перед началом лечения необходимо определить подтип ПЭ и подробно обсудить ожидания пациента. При пожизненной ПЭ первой линией может быть лекарственная терапия, но в случае приобретенной ПЭ вначале необходимо скорректировать подлежащую причину (ЭД, простатит, СНМ, тревожность, гипертиреоз) [185]. В лечении вариабельной и субъективной ПЭ эффективны различные поведенческие техники [693]. Если пациенты испытывают дискомфорт от фармакологической терапии, можно предлагать психотерапию в режиме моно- или комбинированной терапии [694, 695]. В литературе опубликованы противоречивые и неубедительные данные по эффективности психосексуальных методик, и их отдаленное влияние на ПЭ не изучено [696].

При первичной ПЭ поведенческие техники в виде монотерапии не рекомендуются, а основой лечения считается фармакотерапия. Дапоксетин (30 или 60 мг) – это первый препарат, применяемый «по требованию», который зарегистрирован для лечения первичной и приобретенной ПЭ во многих странах, кроме США [697]. Кроме того, спрей аэрозольный дозированный с комбинацией лидокаина (150 мг/мл) и прилокаина (50 мг/мл) является первым препаратом для топического применения, одобренным EMA в Европейском союзе для лечения пожизненной ПЭ [698]. Все другие препараты используются по нерецептурным показаниям [699]. Кроме того, в лечении ПЭ эффективны антидепрессанты, включая селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и кломипрамин, а также применение местных анестетиков в режиме «по требованию» [700–703]. Отдаленные результаты медикаментозного лечения неизвестны. Проведен научно обоснованный анализ всех используемых в настоящее время методов лечения. На рис. 7 представлены уровни доказательности и степени рекомендаций, а также алгоритм лечения.

Клинический диагноз ПЭ, основанный на анамнезе пациента/партнерши
- Время до эякуляции (ВИЗС)
- Ощутимая степень контроля над эякуляцией
- Степень тревожности/стресса
- Начало и длительность ПЭ
- Психосоциальные проблемы/трудности взаимоотношений
- Медицинский анамнез
- Физикальное исследование

↓

Лечение ПЭ
- Консультирование/обучение пациента
- Обсуждение вариантов лечения
- Если ПЭ вторична к ЭД, необходимо сначала или одновременно лечить ЭД

↓

- Фармакотерапия (рекомендуется как метод первой линии при первичной ПЭ)
  - Для применения в режиме «по требованию» одобрены дапоксетин и спрей с лидокаином/прилокаином
  - Нерецептурные препараты, включая длительное ежедневное применение антидепрессантов (СИОЗ или кломипрамина) или трамадол в режиме «по требованию»
- Комбинированная терапия (фармакотерапия и поведенческая терапия)

Рис. 7. Лечение ПЭ*

** Адаптировано по Lue et al., 2004 [704].*

6.2.6.1. Психологические стратегии

Лишь в ряде исследований оценивали психологические факторы, лежащие в основе ПЭ. У пациентов с ПЭ имеется дисфункциональное принятие ответственности в отношении сексуального опыта. Мужчины обвиняют себя за дисфункциональный сексуальный ответ, даже если отрицательный сексуальный результат не связан с ранней эякуляцией; кроме того, они получают меньше удовлетворения от любого полученного положительного сексуального опыта [705, 706]. В дополнение к ощущению внутренней вины пациенты с ПЭ сфокусированы на телесных ощущениях и реакции партнера во время полового акта, чтобы отслеживать возможные признаки угрозы сексуальной активности. Такой мониторинг указывает на дисфункциональный стиль мышления и познания, который под-

держивает ПЭ [407]. ПЭ также связана с повышенным уровнем тревожности, включая социальную тревожность [407, 684]. К настоящему времени не определено, предшествует ли тревожность ПЭ или является ее следствием [613]. Более того, в литературе убедительно показано отрицательное влияние ПЭ на пару. У женщин, чьи партнеры страдают ПЭ, выше риск сексуальной дисфункции [707]; ПЭ влияет на интимную сферу, а также общее качество отношений [696]. Важным триггером для обращения за помощью для пациентов с ПЭ является разочарование партнера и отрицательное влияние ПЭ на общее качество жизни пары [708]. Соответственно психосексуальные техники, включая поведенческие, когнитивные или сфокусированные на паре, направлены на обучение контролю/задержке эякуляции, получение уверенности в сексуальной активности, снижение тревожности, обеспечение коммуникации и решение проблем в паре [693]. Следует отметить, что в литературе не показано эффективности психосексуальных методов в режиме монотерапии. Поведенческая терапия наиболее эффективна при использовании в дополнение к лекарственной терапии. По данным проспективного рандомизированного исследования, комбинация дапоксетина и поведенческой терапии превосходит по эффективности монотерапию дапоксетином при пожизненной ПЭ [694]. В качестве конечных точек следует использовать валидированные методы оценки. Для подтверждения этих данных требуется провести исследования с более длительным наблюдением.

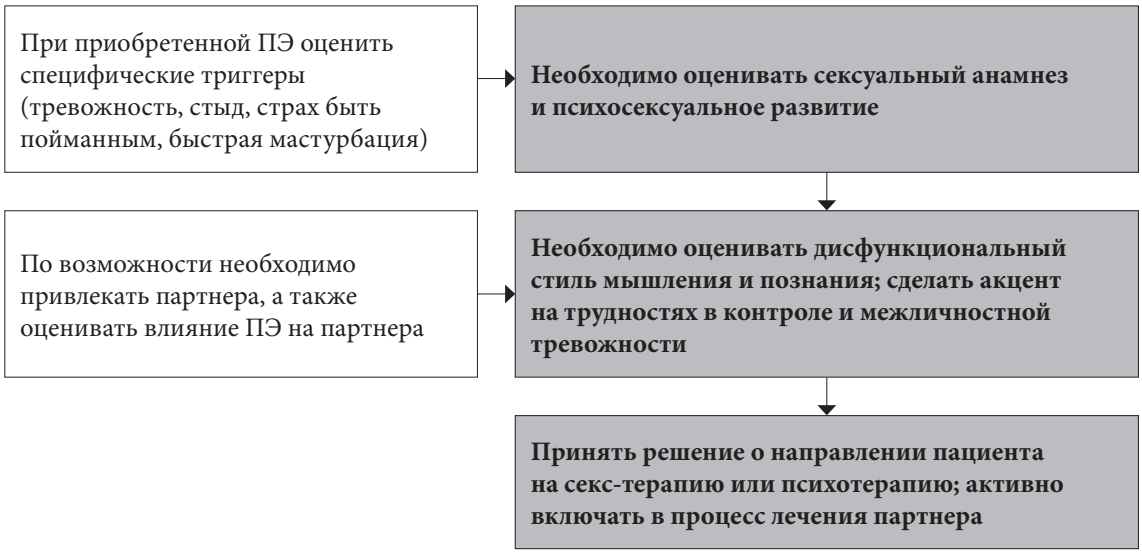


Рис. 8. Ключевые аспекты психосексуального обследования

6.2.6.1.1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению ПЭ (психосексуальная терапия)

Рекомендации	**СР**
Необходимо оценивать сексуальный анамнез и психосексуальное развитие	Сильная
Необходимо оценивать тревожность, межличностную тревожность с акцентом на трудностях в контроле	Сильная
По возможности необходимо привлекать партнера, а также оценивать влияние ПЭ на партнера	Сильная
Рекомендации по лечению (психосексуальный подход)	
Необходимо проводить поведенческую, когнитивную и/или терапию пары	Слабая

6.2.6.2. Фармакотерапия

6.2.6.2.1. Дапоксетин

Дапоксетина гидрохлорид – это СИОЗС короткого действия, который имеет удобный фармакокинетический профиль для лечения ПЭ «по требованию» [699]. Он быстро достигает максимальной концентрации в крови (1,3 часа) и обладает коротким периодом полувыведения (95%-й клиренс через 24 часа) [709]. К настоящему времени в исследованиях по дапоксетину принял участие 6081 пациент [710]. Препарат зарегистрирован для лечения ПЭ «по требованию» в Европе и других странах, но не в США. Обе доступные дозы дапоксетина (30 и 60 мг) увеличивают показатель ЛВИЭ в 2,5 и 3 раза соответственно, а у больных с исходным показателем < 0,5 минуты увеличение составляет 3,4 и 4,3 раза [697, 711, 712].

По данным рандомизированных контролируемых исследований, дапоксетин в дозе 30 и 60 мг, принимаемый за 1–2 часа до полового акта, позволяет с первой дозы увеличить пока-

затель ЛВИЭ и контроль эякуляции, уменьшить стресс и повысить удовлетворенность половым актом [713]. Эффективность дапоксетина у пациентов с первичной и приобретенной ПЭ не отличается [687, 714, 715]. Побочные эффекты имеют дозозависимый характер и включают тошноту, диарею, головную боль и головокружение. При этом 4 и 10% мужчин, получавших дапоксетин в дозе 30 и 60 мг соответственно, отказались от приема препарата из-за побочных эффектов [173]. У больных не отмечалось увеличения риска суицидальных мыслей или попыток к суициду. При резком отказе от приема препарата не развивается синдром отмены [716, 717]. Кроме того, безопасность дапоксетина при лечении ПЭ выше, чем у других антидепрессантов [718].

В исследованиях III фазы показана низкая частота вазовагального синкопа (0,1%) [719]. Согласно краткому описанию характеристик препарата, перед назначением дапоксетина необходимо измерить ортостатические показатели (артериальное давление и пульс) [720]. В отчете EMA по дапоксетину указано, что адекватные профилактические меры позволяют минимизировать возможное повышение частоты синкопа [721]. В постмаркетинговом обсервационном исследовании не наблюдалось случаев синкопа при исключении больных с риском ортостатических реакций на основании данных анамнеза и ортостатической пробы [722].

Многие пациенты и врачи предпочитают использовать дапоксетин в комбинации с ингибиторами ФДЭ-5 с целью увеличения времени до эякуляции и минимизации риска ЭД на фоне дапоксетина. В исследованиях I фазы по дапоксетину подтверждено отсутствие фармакокинетических взаимодействий с ингибиторами ФДЭ-5 (тадалафил 20 мг и силденафил 100 мг) [723]. Комбинация дапоксетина с ингибиторами ФДЭ-5 хорошо переносится, а профиль безопасности аналогичен результатам исследований III фазы по монотерапии [724]. В рандомизированном исследовании, включавшем пациентов с ПЭ без ЭД, показано, что комбинация дапоксетина и силденафила повышает ЛВИЭ и ИОП по сравнению с монотерапией каждым из препаратов и имеет приемлемый профиль побочных эффектов [725]. Также описана эффективность и безопасность таблеток, содержащих комбинацию дапоксетина/силденафила, для лечения ПЭ [726].

6.2.6.2.2. Нерецептурное применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и кломипрамина

Эякуляция опосредована спинальным нервным центром, обеспечивающим эякуляцию [727, 728] под стимулирующим или ингибирующим влиянием из головного мозга и периферических центров [653]. В регуляции эякуляторной функции также участвует нейротрансмиттер 5-гидрокситриптамин (5-HT или серотонин). Замедляющее действие 5-HT на эякуляцию, вероятно, обусловлено спинальной или супраспинальной активацией 5-HT1B- и 5-HT2C-рецепторов, в то время как стимуляция 5-HT1A-рецепторов вызывает эякуляцию [729].

СИОЗС применяются для лечения эмоциональных расстройств, но также могут увеличивать ЛВИЭ, и поэтому их широко применяют при ПЭ по нерецептурным показаниям с 1990-х гг. [730]. Как и при депрессии, эффективность СИОЗС при ПЭ наступает через 1–2 недели [729]. Длительный прием СИОЗС вызывает стойкое повышение концентрации серотонина в синаптической щели, тем самым десенсибилизируя 5-HT1A- и 5-HT1B-рецепторы [731]. Часто используемые СИОЗС включают циталопрам, флуоксетин, пароксетин и сертралин (постоянный прием), и все они имеют сопоставимую эффективность, но пароксетин вызывает самую сильную задержку эякуляции [679, 732, 733].

В 1977 г. впервые описана эффективность кломипрамина, наиболее широко применяемого серотонинергического трициклического антидепрессанта [734, 735]. В рандомизированном исследовании показано, что прием кломипрамина в дозе 15 мг «по требованию» за 2–6 часов до полового акта позволяет увеличить ЛВИЭ и ИОП по сравнению с плацебо (4,66 ± 5,64 и 2,80 ± 2,19, $p < 0,05$) [736, 737]. Самые частые нежелательные явления, связанные с лечением, включают тошноту (15,7%) и головокружение (4,9%) [736, 737].

Авторы систематических обзоров и метаанализов по лекарственной терапии пришли к выводу, что, несмотря на методологические ограничения большинства исследований, в ряде тщательно спланированных плацебоконтролируемых двойных слепых исследований доказана эффективность ежедневного приема СИОЗС при ПЭ [699, 700–703]. По данным этих метаанализов, СИОЗС повышают среднее геометрическое ЛВИЭ в 2,6–13,2 раза. Пароксетин более эффективен, чем флуоксетин, кломипрамин и сертралин. Сертралин эффективнее флуоксетина, в то время как кломипрамин аналогичен по эффективности флуоксетину и сертралину. Пароксетин изучали в дозах 20–40 мг, сертралин – 25–200 мг, флуоксетин – 10–60 мг, кломипрамин – 25–50 мг; дозозависимый ответ на различные препараты отсутствует. По данным единичных исследований, циталопрам уступает по эффективности другим СИОЗС, в то время как флувоксамин может быть неэффективным [738, 739].

Задержка эякуляции наступает через несколько дней после приема препарата, но становится более выраженной спустя 1–2 недели, поскольку для развития десенсибилизации рецепторов требуется некоторое время. Хотя эффективность может сохраняться в течение нескольких лет, через 6–12 месяцев возможно развитие тахифилаксии (снижение ответа на препарат при его длительном применении) [734]. Частые побочные эффекты СИОЗС включают утомляемость, сонливость, зевоту, тошноту, рвоту, сухость во рту, диарею, потливость; обычно они выражены слабо и постепенно исчезают через 2–3 недели [711, 734]. Также описаны снижение либидо, аноргазмия, анэякуляция, ЭД.

В связи с теоретическим риском суицидальных мыслей или попыток к суициду существует предостережение в назначении СИОЗС лицам подросткового возраста (18 лет и младше) и мужчинам с ПЭ и сопутствующими депрессивными расстройствами, особенно если они проявляются суицидальными мыслями. Необходимо предупреждать больных, что нельзя резко прекращать прием препарата или быстро снижать дозу при ежедневном применении, поскольку возможно развитие синдрома отмены [173]. Кроме того, пациенты с ПЭ, которые планируют детей, не должны принимать данные препараты из-за негативного влияния на сперматозоиды [740–743].

6.2.6.2.3. Местные анестетики

Местные анестетики для отсрочки эякуляции являются самым старым методом медикаментозного лечения ПЭ [744]. В ряде исследований [620, 745, 746] подтверждено, что десенсибилизирующие препараты местного действия снижают чувствительность головки полового члена и таким образом увеличивают время до эякуляции, не ухудшая при этом ощущения во время эякуляции. В метаанализах показана эффективность и безопасность этих препаратов для лечения ПЭ [747, 748].

6.2.6.2.3.1. Крем с лидокаином и прилокаином

По данным рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, крем с лидокаином и прилокаином позволяет увеличить показатель ЛВИЭ от 1 минуты (в группе плацебо) до 6,7 минуты в группе лечения [749]. В другом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании крема с лидокаином и прилокаином показатель ЛВИЭ, измеряемый секундомером, увеличился с 1,49 до 8,45 минуты, в то время в группе плацебо различия отсутствовали (с 1,67 до 1,95 минуты) [750]. Хотя не описано серьезных побочных эффектов, местные анестетики противопоказаны при наличии аллергии на компоненты препарата у пациента или его партнерши. Кроме того, кремы/гели с анестетиком могут попадать к партнерше и вызывать онемение влагалища. По этой причине после нанесения крема рекомендуется использовать презерватив. Кроме этого, можно промыть половой член перед половым актом для удаления активного компонента. Поскольку эти вещества могут оказывать цитотоксическое влияние на свежие сперматозоиды человека, не рекомендуется использовать препараты для топического применения на основе лидокаина/прилокаина при планировании беременности [751].

6.2.6.2.3.2. Спрей с лидокаином и прилокаином

Эвтектическая смесь лидокаина и прилокаина для местного применения при ПЭ представляет собой дозированный аэрозоль, содержащий основные формы лидокаина (150 мг/мл) и прилокаина (50 мг/мл), который официально одобрен EMA для лечения мужчин с пожизненной ПЭ [752]. По сравнению с топическими кремами система доставки дозированного спрея позволяет создать концентрированную пленку на головке для максимальной нервной блокады и минимизации онемения [753]. Препарат не всасывается через кожу полового члена [754].

К настоящему времени в исследовании II фазы по подтверждению гипотезы [754] и двух исследованиях III фазы [755, 756] показана эффективность спрея с лидокаином/прилокаином в увеличении показателя ЛВИЭ и индекса контроля над эякуляцией (Index of Ejaculatory Control (IEC)) у пациентов с первичной ПЭ, наряду с улучшением показателей оценки эффективности лечения (IPE) [755, 756]. На основании этих результатов, в соответствии с информацией для пациентов в брошюре [757], рекомендуемая доза лидокаина/прилокаина составляет одну дозу (три нажатия) на область головки полового члена как минимум за 5 минут до полового акта [758]. Согласно опубликованным данным, спрей с лидокаином/прилокаином повышает ЛВИЭ в 6,3 раза после 3 месяцев терапии, а в исследованиях с длительным наблюдением показано ежемесячное улучшение на протяжении лечения [759]. Описана низкая частота нежелательных явлений, связанных с лечением, у пациентов и их партнерш, таких как гипестезия половых органов (4,5% у мужчин и 1% у женщин), ЭД (4,4%) и ощущение жжения в вульвовагинальной области (3,9%). Маловероятно, что препарат вызывает системные нежелательные явления [757, 760].

6.2.6.2.4. Трамадол

Трамадол – анальгетик центрального действия, который вызывает активацию опиоидных рецепторов и ингибирует обратный захват серотонина и норадреналина. Трамадол обладает слабой активностью в отношении опиатных рецепторов, но также проявляет антагонизм к транспортерам норадреналина и 5-НТ [761]. Этот механизм действия отличает трамадол от других опиатов, включая морфин. Трамадол хорошо всасывается при пероральном приеме и имеет период полувыведения 5–7 часов.

В крупном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом многоцентровом 12-недельном исследовании оценивали эффективность и безопасность двух доз трамадола (62 и 89 мг) в виде орально диспергируемых таблеток (ОДТ) для лечения ПЭ [762]. Ранее в исследовании биоэквивалентности показана сопоставимая эффективность трамадола гидрохлорида и трамадола ОДТ. У пациентов с первичной ПЭ и показателем ЛВИЭ < 2 минут отмечалось увеличение медианы ЛВИЭ на 0,6 минуты (в 1,6 раз), 1,2 минуты (2,4 раза) и 1,5 минуты (2,5 раза) в группе плацебо, 62 мг трамадола гидрохлорида и 89 мг трамадола ОДТ соответственно. Следует отметить отсутствие дозозависимого эффекта у трамадола. Побочные эффекты описаны при дозах, используемых для обезболивания (до 400 мг в сутки), и включают запоры, седацию и сухость во рту. Тем не менее в мае 2009 г. FDA выпустило предупредительное письмо о возможном развитии привыкания к препарату и проблем с дыханием [763]. Переносимость препарата в течение 12 недель терапии была приемлемой. В ряде других исследований описано, что эффективность и побочные эффекты трамадола зависят от дозы и превосходят показатели для плацебо [764]. Более того, эффективность и безопасность трамадола подтверждена в систематических обзорах и метаанализах [765–767].

6.2.6.2.5. Ингибиторы ФДЭ-5

Только в одном тщательно спланированном рандомизированном плацебоконтролируемом двойном слепом исследовании сравнивали силденафил с плацебо [768]. Хотя не отмечено улучшения показателя ЛВИЭ, при применении силденафила повышались уверенность, ощутимый контроль над эякуляцией и общая удовлетворенность сексуальными отношениями, а также снижалась тревожность и уменьшался рефрактерный период до повторной эрекции после эякуляции. Согласно результатам другого рандомизированного исследования, тадалафил в дозе 5 мг в течение 6 недель позволяет улучшить ИОП и хорошо переносится больными с ПЭ [769].

В ряде исследований с открытым приемом показано, что силденафил в сочетании с СИОЗС эффективнее, чем монотерапия СИОЗС:

- силденафил в комбинации с пароксетином более эффективен, чем монотерапия пароксетином, в улучшении показателя ЛВИЭ и удовлетворенности половым актом [770];
- силденафил в комбинации с сертралином более эффективен, чем монотерапия сертралином, в улучшении показателя ЛВИЭ и удовлетворенности половым актом [771];
- силденафил в комбинации с пароксетином и психологическим и поведенческим консультированием улучшает показатель ЛВИЭ и удовлетворенность половым актом у пациентов, у которых другие методы терапии оказались неэффективными [772];
- силденафил в комбинации с дапоксетином (30 мг) более эффективен, чем монотерапия дапоксетином, пароксетином или силденафилом, в улучшении показателя ЛВИЭ, удовлетворенности и показателя шкалы PEDT [725];
- тадалафил в комбинации с пароксетином более эффективен, чем монотерапия данными препаратами, в улучшении показателя ЛВИЭ и удовлетворенности половым актом [773];
- наконец, силденафил в комбинации с поведенческой терапией более эффективен, чем поведенческая терапия, в улучшении показателя ЛВИЭ и удовлетворенности половым актом [774].

В литературе не представлено убедительных данных по эффективности других ингибиторов ФДЭ-5 при ПЭ (тадалафил и варденафил) [775, 776]. В метаанализах показано, что комбинация СИОЗС и ингибиторов ФДЭ-5 превосходит по эффективности монотерапию этими препаратами [702, 777–781].

6.2.6.2.6. Другие препараты

В дополнение к вышеперечисленным препаратам, продолжаются исследования других вариантов лечения. Учитывая большое количество α1-адренорецепторов в семенных пузырьках и ПЖ и роль симпатической нервной системы в физиологии эякуляции, в исследованиях оценивали эффективность селективных α-блокаторов в лечении ПЭ [782–784]. Стимулирующий препарат модафинил эффективен в удлинении времени эякуляции и улучшении ИОП [785]. При сравнении эффективно-

сти акупунктуры и дапоксетина в лечении ПЭ показано, что, хотя в группе акупунктуры увеличился показатель ЛВИЭ, она уступает по эффективности дапоксетину [786].

Корейские ученые предложили в 2004 г. проводить аугментацию головки с помощью гиалуроновой кислоты для снижения чувствительности полового члена [787]. Данный метод получил популярность во многих азиатских странах [788, 789]. В рандомизированном контролируемом исследовании с возможностью перехода между группами показана безопасность инъекций гиалуроновой кислоты в головку и небольшое, но статистически значимое увеличение ЛВИЭ [790]. При этом данный метод может иметь серьезные осложнения, и необходимо провести больше исследований безопасности, чтобы его можно было рекомендовать для лечения ПЭ [791].

Учитывая важность центральных окситоциновых рецепторов в эякуляторном рефлексе, ряд исследователей оценивали эффективность и безопасность антагонистов окситоциновых рецепторов в лечении ПЭ [792]. Эпелзибан [793] и клигозибан [794–796] безопасны и имеют небольшую эффективность при ПЭ, однако необходимо провести больше контролируемых исследований [796].

6.2.7. Резюме по данным литературы по лечению ПЭ

Резюме по данным литературы	**УД**
Фармакотерапия включает дапоксетин в режиме «по требованию» (СИОЗС короткого действия) и спрей с эвтектической смесью лидокаина/прилокаина (топический десенсибилизирующий препарат), которые являются единственными зарегистрированными препаратами для лечения ПЭ, а также другие нерецептурные антидепрессанты, например ежедневное применение СИОЗС или прием кломипрамина «по требованию»	1a

6.2.8. Рекомендации по лечению ПЭ

Рекомендации	**СР**
В первую очередь необходимо проводить лечение ЭД, других типов сексуальной дисфункции и инфекций мочеполовой системы (например, простатита)	Сильная
Дапоксетин или спрей с лидокаином/прилокаином являются препаратами первой линии для лечения первичной ПЭ	Сильная
Нерецептурное применение местных анестетиков является приемлемой альтернативой пероральному приему СИОЗС	Сильная
Трамадол в режиме «по требованию» является слабой альтернативой СИОЗС	Сильная
Ингибиторы ФДЭ-5 типа в режиме монотерапии или в комбинации с другими препаратами показаны для лечения ПЭ у пациентов, у которых нет ЭД	Сильная
Для лечения вторичной ПЭ показана психологическая и поведенческая терапия в комбинации с лекарственными препаратами	Слабая

6.3. Поздняя или отсроченная эякуляция

6.3.1. Определение и классификация

Американская психиатрическая ассоциация определяет отсроченную эякуляцию по наличию двух из следующих симптомов: выраженная задержка в наступлении эякуляции, редкая эякуляция или ее отсутствие в 75–100% случаев, сохранение состояния в течение не менее 6 месяцев и наличие связанного с ним стресса [671]. Отсроченная эякуляция представляет собой медицинское и/или психологическое состояние, которое не связано с другими типами психиатрических заболеваний. Это определение является крайне важным, чтобы понимать психологические последствия и стратегии лечения отсроченной эякуляции.

6.3.2. Патофизиология и факторы риска

Причины отсроченной эякуляции могут быть психологическими, органическими (неполное повреждение спинного мозга или ятрогенное повреждение пенильных нервов) или фармакологическими (СИОЗС, антигипертензивные препараты или нейролептики) (табл. 20) [797, 798]. Хотя низкий уровень тестостерона в прошлом считался фактором риска [53, 650], в современных исследованиях не подтверждено связи между временем эякуляции и уровнем тестостерона [799, 800].

Таблица 20. Этиологические причины отсроченной эякуляции и анэякуляции [801]

Пожилой возраст	Дегенерация афферентных нервов полового члена, ингибирующих эякуляцию
Врожденные	Киста мюллерова протока Аномалии вольфиева протока Синдром сливового живота Неперфорированный анус Генетические аномалии
Анатомические причины	Трансуретральная резекция предстательной железы Обрезание Обструкция семявыбрасывающих протоков (врожденная или приобретенная)
Нейрогенные причины	Диабетическая автономная нейропатия Рассеянный склероз Повреждение спинного мозга РПЭ Проктоколэктомия Двусторонняя симпатэктомия Удаление аневризмы брюшного отдела аорты Парааортальная лимфодиссекция
Инфекционные/ воспалительные причины	Уретрит Мочеполовой туберкулез Шистосомоз Простатит Орхит
Эндокринные нарушения	Гипогонадизм Гипотиреоз Пролактиновые нарушения
Лекарственные препараты	Антигипертензивные; тиазидные диуретики α-блокаторы Нейролептики и антидепрессанты Алкоголь Антиандрогены Ганглиоблокаторы СИОЗС
Психологические	Острый психологический дистресс Дистресс в отношениях Недостаток психосексуальных навыков Отсутствие связи между возбуждением и половой активностью Стиль мастурбации

6.3.3. Диагностика и лечение

При обследовании пациентов с отсроченной эякуляцией необходимо собирать полный медицинский и сексуальный анамнез, а также провести прицельное физикальное исследование. Часто врачи испытывают дискомфорт от количества информации, которую необходимо получить при сборе сексуального анамнеза. Следует уделять внимание подробностям эякуляторного ответа, ощущениям, частоте и сексуальной активности/техникам; культурному контексту и анамнезу состояния; качеству цикла сексуального ответа (влечение, возбуждение, эякуляция, оргазм и рефрактерный период); отношение партнерши к состоянию и страдает ли партнерша какой-либо сексуальной дисфункцией; а также общей удовлетворенности сексуальными отношениями [802]. Во многих случаях требуется консультация сексолога, чтобы провести полную психологическую оценку. Врачу необходимо диагностировать сопутствующую патологию, которая может вызывать или вносить вклад в отсроченную эякуляцию, например, оценить гормональный фон, анатомию и общее состояние здоровья. Для успешной диагностики и лечения крайне важна хорошая коммуникация между сексологом и клиницистом.

6.3.3.1. Психологические аспекты и терапия

В литературе не представлено достаточной информации по психологическим аспектам отсроченной эякуляции, а также эмпирических данных по эффективности психотерапии. Изучение психологических аспектов показало сильную потребность мужчин с отсроченной эякуляцией

в контроле своего сексуального опыта. Отсроченная эякуляция связана со сложностями в получении наслаждения во время полового акта, то есть чувством отпускания [803], которое отражает психологический механизм, влияющий на достижение оргазма [804]. Психотерапия включает в том числе усиление генитальной стимуляции; сексуальное обучение; самостоятельные ролевые игры или с партнером; отказ от мастурбации; снижение тревожности, связанной с эякуляцией и сексуальной активностью, и устранение несоответствия сексуальных фантазий и возбуждения (например, при просмотре порнографии и стимуляции фантазий по сравнению с реальностью) [802]. Базовое понимание сексуального цикла партнера может позволить мужчинам и женщинам справиться с ожиданиями и оценкой собственной сексуальной активности. Техники мастурбации, самостоятельно или с партнером, могут считаться практикой «реальной активности», в конечном счете приводящей к усилению психосексуального возбуждения и оргазма у обоих партнеров [192]. Мастурбация с фантазией может быть вредна, если не связана с соответствующим сексуальным возбуждением и контекстом, фантазия может быть весьма полезной, если позволяет блокировать критические мысли, которые могут препятствовать оргазму и эякуляции. Техники для снижения тревожности являются важным навыком, который помогает преодолеть тревожность при сексуальной активности, поскольку она часто приводит к прерыванию естественной эрекции посредством развития оргазма. Во многих случаях целесообразно направить пациента к сексологу, психиатру или психологу.

6.3.3.2. Фармакотерапия

Лекарственные препараты для лечения отсроченной эякуляции имеют различную эффективность. К сожалению, ни FDA, ни EMA не одобрили препараты для лечения отсроченной эякуляции, поскольку в большинстве публикаций представлены исследования «случай – когорта», которые не были рандомизированными, слепыми или плацебоконтролируемыми. Многие препараты применяют в качестве первой линии терапии и антидотов для других лекарственных средств, вызывающих отсроченную эякуляцию. По данным опроса специалистов по сексуальным расстройствам, общая эффективность лечения составляет 40% и большинство врачей используют каберголин, бупропион и окситоцин [805]. В данном опросе оценивались результаты лечения отдельных специалистов. Таким образом, в литературе не показано эффективности или превосходства какого-либо из препаратов, поскольку не проводилось плацебоконтролируемых рандомизированных слепых сравнительных исследований [801].

6.4. Анэякуляция

6.4.1. Определение и классификация

Анэякуляция представляет собой полное отсутствие антеградной или ретроградной эякуляции. Она связана с отсутствием выделения эякулята из семенных пузырьков, ПЖ и семявыбрасывающих протоков в уретру [806]. Истинная анэякуляция обычно сопровождается нормальными ощущениями при оргазме и всегда связана с нарушением функции центральной или периферической нервной системы или приемом препаратов [807].

6.4.2. Патофизиология и факторы риска

Анэякуляция имеет аналогичные этиологические факторы, как и отсроченная и ретроградная эякуляция (см. табл. 20).

6.4.3. Диагностика и лечение

Лекарственная терапия анэякуляции, связанной с лимфодиссекцией и нейропатией, как и психосексуальная терапия при аноргазмии, имеет низкую эффективность. При повреждении спинного мозга первой линией терапии является вибростимуляция (прикладывание вибратора к половому члену). При анэякуляции вибростимуляция вызывает эякуляторный рефлекс [808], который возможен при сохраненном пояснично-крестцовом отделе спинного мозга. При низком качестве эякулята или ретроградной эякуляции пара может обратиться к программам вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), если пациенту необходимо сохранить фертильность. При отсутствии эффекта от вибростимуляции показана электроэякуляция [809]. Если она неэффективна или ее нельзя выполнить, рекомендуется использовать другие методы выделения сперматозоидов [810]. Для профилактики анэякуляции после забрюшинных операций по поводу рака яичка или тотальной мезоректумэктомии можно проводить одностороннюю лимфодиссекцию или сохранять вегетативные нервы [811] соответственно.

6.5. Болезненная эякуляция

6.5.1. Определение и классификация

Болезненная эякуляция представляет собой состояние, когда пациент ощущает легкий дискомфорт или сильную боль во время или после эякуляции. Боль может локализоваться в половом члене, мошонке и промежности [812].

6.5.2. Патофизиология и факторы риска

Многие заболевания могут приводить к болезненной эякуляции, но она также может иметь идиопатический характер. В первых публикациях показана возможная связь с камнями семенных пузырьков [813], сексуальной неврастенией [814], инфекциями, передающимися половым путем (ИППП), [812, 815], простатитом [210, 816], РПЖ [817, 818], ДГПЖ [208], операциями на ПЖ [819, 820], лучевой терапией на область таза [821], герниопластикой [822] и приемом антидепрессантов [823–825]. Кроме того, причиной болезненной эякуляции может быть воздействие ртути или отравление ядом рыбы (сигуатера) [826, 827]. Определенную роль могут играть психологические проблемы, особенно при отсутствии болезненной эякуляции во время мастурбации [828].

6.5.3. Диагностика и лечение

Лечение болезненной эякуляции зависит от этиологического фактора, если его удается диагностировать. Психотерапия или консультирование пары, устранение возможного действующего фактора (лекарственные препараты, токсины или облучение) [823, 824, 829] или проведение лекарственной терапии (антибиотики, α-блокаторы, противовоспалительные средства) позволяют уменьшить болевой синдром во время эякуляции. При отсутствии этиологического фактора показаны поведенческая терапия, миорелаксанты, антидепрессанты, упражнения для мышц тазового дна, противосудорожные препараты и/или опиаты [830, 831].

6.5.3.1. Хирургическое лечение

При неэффективности лекарственной терапии описаны такие хирургические вмешательства, как трансуретральная резекция предстательной железы и семявыбрасывающих протоков, а также невролиз срамного нерва [832, 833]. При этом в литературе не представлено убедительных данных об устранении болевого синдрома после хирургического лечения, поэтому следует с осторожностью консультировать пациентов.

6.6. Ретроградная эякуляция

6.6.1. Определение и классификация

Ретроградная эякуляция – полное или иногда частичное отсутствие антеградной эякуляции в результате обратного заброса спермы в мочевой пузырь через шейку. Пациенты испытывают нормальный или сниженный по интенсивности оргазм. Причины ретроградной эякуляции подразделяются на следующие группы: нейрогенного характера, связанные с действием фармакологических средств, заболеваниями мочеиспускательного канала или несостоятельностью шейки мочевого пузыря [812].

6.6.2. Патофизиология и факторы риска

Процесс эякуляции требует сложной координации и взаимодействия между придатком яичка, семявыносящим протоком, ПЖ, семенными пузырьками, шейкой мочевого пузыря и бульбоуретральными железами [834]. При семяизвержении эякулят быстро продвигается по семявыносящему протоку и попадает в уретру через семявыбрасывающие протоки, откуда поступает в антеградном направлении, в том числе за счет смыкания шейки мочевого пузыря и ритмичных сокращений периуретральных мышц, координируемых центральной нервной системой [834]. Закрытие шейки мочевого пузыря и выброс эякулята происходят под воздействием симпатической нервной системы через поясничные симпатические ганглии и подчревный нерв. Выделение секрета ПЖ и семенных пузырьков, а также сокращение бульбокавернозной, седалищно-кавернозной мышц и мышц тазового дна контролируются парасимпатической нервной системой (уровень SII–IV) через тазовый нерв [834].

Любой фактор, который нарушает этот рефлекс и ингибирует сокращение шейки мочевого пузыря (внутреннего сфинктера), может приводить к ретроградному попаданию эякулята в мочевой пузырь. Эти факторы можно разделить на фармакологические, нейрогенные, анатомические и эндокринные (табл. 21).

Таблица 21. Этиология ретроградной эякуляции [797]

Нейрогенные причины	Повреждение спинного мозга Повреждение конского хвоста Рассеянный склероз Автономная нейропатия Забрюшинная лимфодиссекция Симпатэктомия или операции на аорто-подвздошном сегменте Операции на ПЖ, толстом кишечнике и прямой кишке Болезнь Паркинсона Сахарный диабет Психологические/поведенческие
Со стороны уретры	Эктопическое уретероцеле Стриктура уретры Клапаны уретры или гиперплазия семенного бугорка Врожденная недостаточность дофамин-β-гидроксилазы
Фармакологические	Антигипертензивные препараты, тиазидные диуретики α-1-адреноблокаторы Нейролептики и антидепрессанты
Эндокринные	Гипотиреоз Гипогонадизм Гиперпролактинемия
Несостоятельность шейки мочевого пузыря	Врожденные дефекты/нарушение функции треугольника мочевого пузыря Резекция шейки мочевого пузыря (трансуретральная резекция предстательной железы) РПЭ

6.6.3. Лечение

Описано медикаментозное и хирургическое лечение ретроградной эякуляции. В последние годы в качестве первой линии стали чаще применяться лекарственные препараты.

6.6.3.1. Фармакологические методы

Симпатомиметики стимулируют выброс норадреналина, а также активируют α- и β-адренорецепторы, что приводит к сокращению внутреннего сфинктера уретры и восстановлению антеградного выделения эякулята. Из симпатомиметиков чаще всего применяются синефрин, псевдоэфедрина гидрохлорид, эфедрин, фенилпропаноламин и мидодрин [835]. К сожалению, их эффект со временем снижается [836]. Опубликовано много исследований по эффективности симпатомиметиков в лечении ретроградной эякуляции, однако в них был небольшой объем выборки, а часть представлены сериями наблюдений.

В двойном слепом исследовании рандомизировали пациентов с ретроградной эякуляцией после забрюшинной лимфодиссекции на прием одного из четырех α-адреномиметиков (декстроамфетамин, эфедрин, фенилпропаноламин и псевдоэфедрин) с или без гистамина. Согласно результатам, наиболее эффективным был прием препаратов в течение 4 дней до эякуляции и все препараты восстанавливали антеградную эякуляцию [835]. По данным систематического обзора, эффективность симпатомиметиков составляет 28% [197]. Побочные эффекты включают сухость слизистых мембран и артериальную гипертензию.

Описано применение антихолинергических препаратов, включая бромфенирамина малеат и имипрамин, в том числе в комбинации с симпатомиметиками. Рассчитанная эффективность антихолинергических препаратов в виде монотерапии или комбинации с симпатомиметиками составляет 22 и 39% соответственно [197]. Комбинированная терапия представляется более эффективной, хотя невозможно провести статистический анализ из-за небольшого числа пациентов.

6.6.3.2 Лечение бесплодия

Бесплодие является основной проблемой пациентов с ретроградной эякуляцией. Кроме использования стандартных методик выделения сперматозоидов, включая экстракцию из яичка (TESE), описано три различных метода получения сперматозоидов в данной группе больных. Они включают:

1) центрифугирование и ресуспендирование постэякуляторной мочи;
2) метод Хотчкисса (в том числе модифицированный);
3) эякуляция при полном мочевом пузыре.

1. Центрифугирование и ресуспендирование. Для улучшения условий для сперматозоидов пациента просят увеличить прием жидкости для разбавления или принимать бикарбонат натрия для подщелачивания мочи. После этого путем катетеризации или самостоятельного мочеиспускания необходимо собрать постэякуляторную мочу. Образец мочи центрифугируют и суспендируют в среде.

Применяются различные типы суспензионной жидкости, включая бычий сывороточный альбумин, Earle's/Hank's, фосфатный буферный раствор и мочу пациента. Полученную смесь эякулята можно использовать для ВРТ. По данным систематического обзора, включавшего мужчин с ретроградной эякуляцией, показатели наступления беременности составляют 15% на цикл (0–100%) [197].

2. Метод Хотчкисса включает опорожнение мочевого пузыря перед эякуляцией с помощью катетера, промывание и инстилляцию небольшого количества лактированного раствора Рингера для улучшения среды в мочевом пузыре. Затем пациент достигает эякуляции и эякулят собирают путем катетеризации или мочеиспускания [837]. Модифицированный метод Хотчкисса отличается средой для инстилляции. Показатели наступления беременности составляют 24% на цикл (0–100%) [197].
3. Эякуляция при полном мочевом пузыре. Результаты данной методики описаны в единичных публикациях [838, 839]. Пациенту необходимо совершить эякуляцию при полном мочевом пузыре и суспендировать эякулят в буфере Baker. Частота наступления беременности в двух исследованиях, включавших всего 5 пациентов, составила 60% [197].

6.7. Аноргазмия

6.7.1. Определение и классификация

Аноргазмия определяется как отсутствие оргазма и может приводить к анэякуляции. Вне зависимости от наличия эякуляции аноргазмия может быть пожизненной (первичной) или приобретенной (вторичной) [840].

6.7.2. Патофизиология и факторы риска

Первичная аноргазмия наблюдается с самого первого полового акта мужчины и длится на протяжении всей жизни, а при первичной аноргазмии у пациента был нормальный период перед появлением проблемы [841].

Факторами риска аноргазмии считаются употребление запрещенных препаратов, ожирение и неспецифические психологические аспекты, например тревожность и страх. Лишь в отдельных публикациях отдельно описана аноргазмия, и, как правило, она рассматривается в качестве симптома, связанного с нарушением эякуляции, в частности с отсроченной эякуляцией. Считается, что эти два состояния имеют общие факторы риска. В 90% случаев причиной аноргазмии являются психологические факторы [842]. В таблице 22 представлены причины отсроченного оргазма и аноргазмии [841].

Таблица 22. Причины отсроченного оргазма и аноргазмии [841]

Эндокринные	Дефицит тестостерона Гипотиреоз
Лекарственные препараты	Антидепрессанты Нейролептики Опиаты
Психосексуальные причины	
Гиперстимуляция	
Отсутствие чувствительности полового члена	

6.7.3. Лечение

Психологические/поведенческие стратегии для лечения аноргазмии аналогичны таковым при отсроченной эякуляции. Необходимо провести физикальное и психосексуальное обследование, собрать лекарственный и медицинский анамнез, уточнить, когда появилась аноргазмия, оценить чувствительность полового члена и психологические проблемы. Для исключения органических причин показаны дополнительные лабораторные исследования, включая уровень тестостерона, пролактина и тиреотропного гормона. При отсутствии чувствительности полового члена требуется дополнительное обследование [841].

6.7.3.1. Психосексуальные/поведенческие стратегии

Пациентам можно рекомендовать изменение образа жизни, включая изменение стиля мастурбации, улучшение интимной жизни и снижение потребления алкоголя. Предложен ряд психотерапевтических

методик или их комбинаций, например, изменение методов возбуждения, снижение тревожности, связанной с половым актом, ролевые игры с повышенным вниманием к оргазму и повышение генитальной стимуляции [804, 843]. По опубликованным данным трудно определить эффективность данных методов.

6.7.3.2. Фармакотерапия

Для лечения аноргазмии применяют ряд препаратов, включая ципрогептадин, йохимбин, буспирон, амантадин и окситоцин [844–849]. Следует отметить, что исследования обычно представлены сериями наблюдений, а препараты имеют низкую эффективность и серьезный профиль нежелательных явлений. По этой причине в настоящее время не получено убедительных данных, чтобы рекомендовать лекарственную терапию для лечения аноргазмии.

\

6.7.3.3. Лечение бесплодия

При неэффективности описанных выше методов для выделения сперматозоидов можно использовать вибростимуляцию полового члена, электроэякуляцию или TESE [841].

6.8. Гематоспермия

6.8.1. Определение и классификация

Гематоспермия определяется как наличие крови в эякуляте. Хотя она часто рассматривается в качестве несерьезного симптома, гематоспермия вызывает сильную тревожность у многих мужчин и может указывать на различную патологию [213].

6.8.2. Патофизиология и факторы риска

Описан ряд причин гематоспермии, которые можно классифицировать по следующим категориям: идиопатические, врожденные мальформации, воспалительные состояния, обструкция, злокачественные опухоли, сосудистые нарушения, ятрогенные/травма и системные причины (табл. 23) [850].

Таблица 23. Патологии, связанные с гематоспермией [850]

Категория	Причины
Врожденные	Кисты семенного пузырька или семявыбрасывающих протоков
Воспалительные	Уретрит, простатит, эпидидимит, туберкулез, цитомегаловирусная инфекция, ВИЧ-инфекция, шистосомоз, гидатиды, кондиломы уретры и меатуса, инфекции мочевыводящих путей
Обструкция	Камни ПЖ, семенных пузырьков и семявыбрасывающего протока, поствоспалительная, дивертикул/киста семенного пузырька, киста маточки, ДГПЖ
Опухоли	Предстательной железы, мочевого пузыря, семенного пузырька, уретры, яичка, придатка яичка, меланома
Сосудистые	Варикозно расширенные вены ПЖ, телеангиоэктазия, гемангиома, задние уретральные вены, избыточный секс или мастурбация
Травма/ятрогенные	Травма промежности, яичка, диагностические манипуляции, инъекции при геморрое, биопсия ПЖ, фистула между сосудом и семявыносящим протоком
Системные	Артериальная гипертензия, гемофилия, пурпура, цинга, геморрагические нарушения, хронические болезни печени, реноваскулярные заболевания, лейкемия, лимфома, цирроз, амилоидоз
Идиопатическая	–

Риск злокачественной опухоли у пациентов с гематоспермией составляет около 3,5% (0–13,1) [851]. В обсервационном исследовании 300 последовательных пациентов с длительностью наблюдения 30 месяцев в 81% случаев не установлено причины гематоспермии. У пациентов с выявленной причиной диагноз зависел от возраста. Когда пациентов разделили по возрасту до и после 40 лет, частота инфекций мочевыводящих путей была выше у лиц молодого возраста (15% и 10,3%). В группе пациентов старше 40 лет чаще выявлялись камни (2,2 и 1,4%) и злокачественные опухоли (6,2 и 1,4%) [60]. У 13 мужчин старше 40 лет диагностирован РПЖ и рак уретры низкой степени злокачественности. У одного пациента младше 40 лет выявлен рак яичка [212].

6.8.3. Диагностика

Как и при других заболеваниях, для выявления причины гематоспермии необходимо провести систематический сбор анамнеза и физикальное исследование. Несмотря на обширный дифференциальный диагноз, большинство случаев связаны с инфекцией или другими воспалительными процессами [213].

Базовое обследование должно начинаться со сбора общего и специфического анамнеза. Прежде всего необходимо понять, имеется ли у пациента истинная гематоспермия. Ложная гематоспермия может развиваться при гематурии или даже попадании крови партнерши при половом акте [812, 852, 853]. Сбор сексуального анамнеза имеет значение, чтобы выявить ИППП как возможную причину гематоспермии. Также следует уточнять, не вернулся ли пациент из областей, в которых распространен шистосомоз или туберкулез. Кроме того, необходимо помнить о сопутствующих заболеваниях, включая артериальную гипертензию, заболевания печени и коагулопатии, наряду с системными проявлениями злокачественных опухолей, например снижением веса, потерей аппетита или болью в костях. Обследование также должно включать измерение артериального давления, поскольку в ряде наблюдений описана связь между неконтролируемой артериальной гипертензией и гематоспермией [854, 855].

Многие авторы, предлагающие обследование, согласны по первичным методам диагностики, однако к настоящему времени не достигнуто консенсуса [850–852]. Необходимо выполнять общий анализ мочи, посев мочи, а также микроскопическое исследование. При подозрении на туберкулез или шистосомоз проводится посев эякулята или секрета ПЖ. Кроме того, необходимо выполнить скрининг на ИППП в первой порции мочи, крови и мазках из уретры для выявления Chlamydia, Ureaplasma и Herpes. С помощью данной стратегии можно выделить уропатоген у пациентов, которым до этого был установлен диагноз идиопатической гематоспермии [856].

Мужчинам старше 40 лет необходимо определять уровень ПСА, если они информированы соответствующим образом [214].

Кроме того, для выявления системных заболеваний показаны общий анализ крови, уровень печеночных ферментов и коагулограмма. Вопрос о необходимости дальнейшего обследования зависит от мнения врача, возраста пациента и оценки факторов риска [850]. Необходимо выполнить пальцевое ректальное исследование с повторным осмотром меатуса на предмет выделения крови [857]. Пальпируемые узлы в ПЖ имеют важное значение, поскольку предполагается связь между гематоспермией и РПЖ, хотя она убедительно не доказана.

Постепенно расширяются показания к МРТ для диагностики гематоспермии. Возможности метода создавать многослойные изображения для точного воспроизведения структурных изменений ПЖ, семенных пузырьков, ампулы семявыносящих и семявыбрасывающих протоков делают его особенно информативным для диагностики срединных или парамедианных кист ПЖ и определения оптимальной тактики лечения [858].

Использование эндоректальной катушки позволяет повысить диагностическую точность за счет оценки локализации и причины кровотечения [859].

В большинство предлагаемых протоколов для пациентов группы высокого риска (при неэффективности консервативного лечения и стойкой гематоспермии) включена цистоскопия. Данный метод дает крайне важную информацию, поскольку позволяет визуализировать основные структуры мочевыводящих путей и связанные с ними причины гематоспермии, включая полипы, уретрит, кисты ПЖ, инородные тела, кальцинаты и сосудистые аномалии [860, 861].

С развитием оптики появились эндоскопы настолько малого диаметра, что их можно ввести в семявыносящие протоки и семенные пузырьки [862]. В проспективном исследовании, включавшем 106 пациентов со стойкой гематоспермией, проводились трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) и везикулоскопия. В группе комбинированной терапии диагноз был установлен в 87,7% случаев. Диагностическая точность ТРУЗИ по сравнению с везикулоскопией составила 45,3 и 74,5% соответственно ($p < 0,001$) [863].

Меланоспермия, развивающаяся вследствие злокачественной меланомы с поражением мочеполовой системы, является очень редким состоянием и описана в двух сериях наблюдений [864, 865]. При необходимости выявления меланина с целью дифференциальной диагностики показана хроматография эякулята.

6.8.4. Лечение

Пациентам в возрасте младше 40 лет при однократном эпизоде гематоспермии вначале проводится консервативное лечение. Первичной целью является исключение злокачественных опухолей (рака предстательной железы и мочевого пузыря) и коррекция другой сопутствующей патологии. Если не выявлено изменений, необходимо заверить пациента в отсутствии опухоли [213, 850].

Мужчинам среднего возраста с рецидивирующей гематоспермией показано более интенсивное лечение. При мочеполовой инфекции или ИППП показана антибактериальная терапия. При варикозно расширенных венах уретры или ПЖ проводится коагуляция, а при кистах семенных пузырьков или простатического отдела уретры – аспирация трансректальным доступом [213]. При обструкции семявыбрасывающих протоков выполняется трансуретральное рассечение места его

впадения [866, 867]. Кроме того, необходимо проводить лечение сопутствующей патологии [851, 853, 868, 869].

Алгоритм лечения гематоспермии основан на возрасте пациента и степени гематоспермии. Пациенты часто обеспокоены наличием крови в эякуляте, и целью обследования должно быть исключение серьезных, хотя и редких причин (злокачественных опухолей). При этом следует ограничивать гипердиагностику и успокоить пациента. В литературе описаны многочисленные причины гематоспермии, хотя многие из них встречаются редко. Тем не менее пациентов можно стратифицировать в группу высокого риска на основании следующих факторов: возраст старше 40 лет, рецидивирующая или стойкая гематоспермия, повышенный риск РПЖ (отягощенный семейный анамнез) и сопутствующая гематурия. На основании литературных данных предложен описанный ниже алгоритм лечения (рис. 9) [851, 853, 868, 869].

7. Низкое сексуальное влечение и гипоактивное мужское сексуальное расстройство

6.9. Рекомендации по лечению рецидивирующей гематоспермии

Рекомендации	СР
Необходимо собирать полный медицинский и сексуальный анамнез и проводить прицельное физикальное исследование	Сильная
Мужчинам ≥ 40 лет со стойкой гематоспермией необходимо проводить скрининг на РПЖ	Слабая
Мужчинам ≥ 40 лет или пациентам любого возраста с персистирующей или рефрактерной гематоспермией показаны неинвазивные методы диагностики (ТРУЗИ, МРТ)	Слабая
При неубедительных результатах неинвазивных методов диагностики показаны инвазивные методы, например цистоскопия и везикулоскопия	Слабая

7. Низкое сексуальное влечение и гипоактивное мужское сексуальное расстройство

7.1. Определение и классификация

Сексуальное влечение трудно правильно оценить, поскольку оно имеет сложный характер и различную концептуализацию. В соответствии с МКБ-10, снижение или отсутствие сексуального влечения является основной проблемой и должно сопровождаться другими сексуальными проблемами, например ЭД [870]. В DSM-V гипоактивное расстройство сексуального влечения у мужчин определяется как «постоянное или периодическое снижение (или отсутствие) эротических мыслей или сексуальных фантазий и желания сексуальной активности». Врач приходит к выводу о недостаточном влечении с учетом факторов, которые влияют на сексуальную функцию, например возраста, общего и социально-культурного контекста [671]. Согласно 4-й Международной консультации по сексуальной медицине, мужское гипоактивное расстройство сексуального влечения определяется как «постоянное или периодическое снижение или отсутствие сексуальных фантазий или эротических мыслей и влечения к сексуальной активности (клинический принцип)» [871].

7.2. Патофизиология и факторы риска

Считается, что в патофизиологии гипоактивного расстройства сексуального влечения участвует ряд этиологических факторов. Levine описал три компонента сексуального влечения как побуждение (биологический), мотивацию (психологический) и желание (культурный) [872]. При этом в опросах и клинической практике эти компоненты, как правило, переплетаются [873].

7.2.1. Психологические аспекты

Наличие негативных мыслей во время полового акта (обеспокоенность эрекцией, отсутствие эротических мыслей и ограничительное отношение к сексуальности) связаны с гипоактивным расстройством сексуального влечения у мужчин [874]. Кроме того, мужчинам свойственно чувство стыда во время полового акта из-за негативных сексуальных мыслей (переживания о достижении эрекции) в отличие от женщин с аналогичным состоянием [875]. Согласно психологическим моделям, в которых оценивают роль взаимодействия биопсихосоциальных факторов, гипоактивное расстройство сексуального влечения у мужчин сильнее связано с негативными мыслями и эмоциями во время полового акта, чем с общими психопатологическими симптомами или возрастом [876–878]. Кроме того, низкая уверенность в достижении эрекции, непривлекательность партнера, проживание в длительных отношениях и стресс на работе являются прогностическими факторами гипоактивного расстройства сексуального влечения у мужчин [879]. С другой стороны, факторы отношений, такие как удовлетворенность женитьбой, сплоченность или проявление привязанности, имеют более слабую доказательную базу [874, 879]. Следует отметить, что, хотя гипоактивное расстройство сексуального влечения встречается у мужчин реже, чем у женщин [871], оно представляет собой самую частую жалобу при терапии пары [880]. По этой причине нельзя полностью исключить роль факторов отношений. Кроме того, у мужчин гипоактивное расстройство сексуального влечения связано со склонностью к тревожности и, возможно, обусловлено переключением внимания мужчины от эротических стимулов к тревожным мыслям [881].

7.2.2. Биологические аспекты

Тестостерон необходим для сексуального влечения у мужчин, однако оно не зависит напрямую от уровня тестостерона крови, особенно в пожилом возрасте [882]. В таблице 24 представлены биологические и психологические компоненты, участвующие в патофизиологии гипоактивного расстройства сексуального влечения [873, 883]. Кроме этих факторов, также обсуждается роль гормонов щитовидной железы и окситоцина [634, 884].

Таблица 24. Основные причины низкого сексуального влечения у мужчин [873, 883]

Дефицит андрогенов
Гиперпролактинемия
Гнев и тревожность
Депрессия

Конфликты в отношениях
Инсульт
Антидепрессанты
Эпилепсия
Посттравматическое стрессовое расстройство
Почечная недостаточность
Коронарная болезнь и сердечная недостаточность
Старение
ВИЧ-инфекция
Бодибилдинг и пищевые расстройства
Эректильная дисфункция
Простатит/синдром хронической тазовой боли

7.2.3. Факторы риска

В международном опросе, посвященном оценке распространенности и корреляции сексуальных проблем у 13 882 женщин и 13 618 мужчин из 29 стран (Global Study of Sexual Attitudes and Behaviours), факторы риска гипоактивного расстройства сексуального влечения у мужчин включали возраст от 60–69 до 70–80 лет, плохое состояние здоровья, сосудистые заболевания, курение, уверенность в том, что при старении половая активность должна снижаться, развод в течение трех последних лет, финансовые проблемы в последние три года, сильную депрессию, обеспокоенность будущим отношений и менее одного полового контакта в неделю [188].

7.3. Диагностика

7.3.1. Опросники

Шкала Sexual Desire Inventory (SDI) предназначена для оценки различных компонентов, влияющих на развитие и проявление сексуального влечения [885]. Данный опросник, заполняемый пациентом, состоит из 14 вопросов, которые позволяют оценить выраженность, частоту и значение влечения к сексуальной активности с другими людьми и самостоятельной. Согласно SDI, влечения разделяется на две категории: диадическое и одиночное влечение.

Диадическое влечение означает интерес или желание участвовать в сексуальной активности с другим человеком и желание осуществлять интимную близость с другим человеком, а одиночное влечение подразумевает интерес к самостоятельному сексуальному поведению и может включать желание отказаться от интимной близости с другими людьми [885].

7.3.2. Физикальное исследование и диагностика

Как и при других формах сексуальной дисфункции, у мужчин с гипоактивным расстройством сексуального влечения необходимо тщательно собирать медицинский и сексуальный анамнез. Кроме того, следует оценивать депрессивные состояния [886] и уточнять наличие проблем в отношениях (конфликт с партнером). При наличии сопутствующих симптомов, свидетельствующих об эндокринологических нарушениях, необходимо определять уровень общего тестостерона [887], пролактина [888] и гормонов щитовидной железы [634].

7.4. Лечение

Терапия при гипоактивном расстройстве сексуального влечения зависит от этиологии состояния.

7.4.1. Психологическая терапия

В литературе не представлено убедительных данных по эффективности психологической терапии, вследствие чего необходимо с осторожностью интерпретировать рекомендации. У мужчин с гипоактивным расстройством сексуального влечения эффективны психологические методы с прицелом на когнитивные и поведенческие стратегии (рис. 10) [406]. Поскольку у обоих партнеров могут одновременно и взаимосвязанно наблюдаться возрастные изменения, рекомендуется оценивать потребности сексуального здоровья возрастной пары (включая гипоактивное расстройство сексуального влечения) в целом, нежели проводить лечение пациента по отдельности [889].

Рис. 10. Потоковая диаграмма психосексуального обследования пациентов с низким сексуальным влечением

7.4.2. Фармакотерапия

Если гипоактивное расстройство сексуального влечения связано с низким уровнем тестостерона, эффективны различные виды ЗГТ. В метаанализе показано положительное влияние ЗГТ на сексуальную мотивацию и наличие сексуальных мыслей [887]. Целью лечения должно быть достижение физиологического уровня тестостерона (см. раздел 3.5).

Гипоактивное расстройство сексуального влечения может быть вызвано гиперпролактинемией. Одним из наиболее важных этиологических факторов является аденома гипофиза, вырабатывающая пролактин. МРТ позволяет легко диагностировать аденому гипофиза. В таких случаях эффективны дофаминовые агонисты [890]. Кроме того, необходимо скорректировать другие сопутствующие эндокринные расстройства, включая гипотиреоз, гипертиреоз или сахарный диабет.

При большом депрессивном расстройстве показана лекарственная терапия, однако следует помнить, что антидепрессанты могут оказывать отрицательное влияние на сексуальную функцию, поэтому необходимо выбирать препараты с наиболее благоприятным профилем безопасности. Психотерапия повышает эффективность фармакотерапии, особенно если гипоактивное расстройство сексуального влечения связано с депрессией [891].

7.5. Рекомендации по лечению низкого сексуального влечения

Рекомендации	СР
Диагностика и классификация гипоактивного расстройства сексуального влечения проводится на основании медицинского и сексуального анамнеза, сбор которого может включать валидированные опросники	Слабая
При диагностике гипоактивного расстройства сексуального влечения необходимо проводить физикальное исследование для выявления анатомических изменений, которые могут быть факторами риска, или других нарушений сексуальной функции, в частности ЭД	Слабая
Для исключения эндокринных нарушений показана лабораторная диагностика	Сильная
Необходимо скорректировать прием препаратов, принимаемых длительное время, которые могут отрицательно влиять на сексуальное влечение.	Слабая
ЗГТ показана, если низкое сексуальное влечение связано с симптомами и признаками дефицита тестостерона	Сильная

8. Искривление полового члена

8.1. Врожденное искривление полового члена

8.1.1 Эпидемиология/этиология/патогенез

Врожденное искривление полового члена встречается относительно редко, с частотой менее 1% [892], хотя в ряде исследований распространенность достигала 4–10% при отсутствии гипоспадии [893].

Врожденное искривление полового члена связано с диспропорциональным развитием белочной оболочки кавернозных тел и не связано с аномалиями уретры. В большинстве случаев наблюдается вентральное искривление, но оно может быть латеральным или, в редких случаях, дорсальным [894].

8.1.2. Диагностика

Для установления диагноза врожденного искривления полового члена обычно достаточно сбора медицинского и сексуального анамнеза. Как правило, пациенты обращаются после достижения пубертатного возраста, когда искривление становится более заметным при эрекции, а тяжелое искривление затрудняет проведение полового акта или делает его невозможным. Для подтверждения искривления и исключения других заболеваний необходимо провести физикальное обследование во время эрекции (можно показать фотографию или выполнить интракавернозную инъекцию) [894].

8.1.3. Лечение

Единственным методом лечения искривления полового члена остается хирургическая коррекция, проводимая после достижения пубертатного возраста. По данным опроса, у мужчин с нескорректированным вентральным искривлением полового члена выше неудовлетворенность внешним видом, больше трудностей при половом акте и больше психических проблем, что свидетельствует о необходимости проводить коррекцию в детском возрасте [895]. Хирургическое лечение врожденного искривления полового члена несет в себе основные принципы лечения болезни Пейрони. Описаны различные методы пликации (операция Несбита, Yachia, Essed-Schröeder, 16 точек и др.) с или без элевации СНП (медиальной/латеральной), в том числе с полным оголением полового члена [896–905]. Другие модификации основаны на ротации кавернозных тел по Шаиру, которая позволяет скорректировать вентральное врожденное искривление полового члена с минимальным сужением и укорочением [906–909]. К настоящему времени не проводилось сравнительных исследований, вследствие чего нельзя рекомендовать какую-либо из методик как наиболее предпочтительную.

8.1.4. Резюме по данным литературы по врожденному искривлению полового члена

Резюме по данным литературы	**УД**
Для установления диагноза врожденного искривления полового члена обычно достаточно сбора медицинского и сексуального анамнеза. Для подтверждения искривления и исключения других заболеваний необходимо провести физикальное исследование после интракавернозной инъекции или получить фотографию во время эрекции	3
Медикаментозная терапия неэффективна. Единственным методом лечения данного заболевания остается хирургическая коррекция, которую можно выполнить после достижения пубертатного возраста в любом возрасте в случае выраженных функциональных нарушений во время полового акта	3

8.1.5. Рекомендации по врожденному искривлению полового члена

Рекомендации	**СР**
Для удовлетворительной коррекции искривления полового члена проводится пликация с или без диссекции СНП (медиальной/латеральной), хотя к настоящему времени не определена оптимальная методика	Сильная

8.2. Болезнь Пейрони

8.2.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

8.2.1.1 Эпидемиология

Эпидемиологические данные по болезни Пейрони ограничены. Распространенность заболевания составляет 0,4–20,3%, но показатели выше у пациентов с ЭД и сахарным диабетом [910–918]. В хорошо спланированном опросе показано, что распространенность подтвержденных и возможных случаев болезни Пейрони в США составляет 0,7 и 11% соответственно, что свидетельствует о недостаточной диагностике заболевания [919]. Болезнь Пейрони часто развивается у мужчин старшего возраста, как правило, около 50–60 лет. Кроме того, болезнь Пейрони описана у молодых мужчин (< 40 лет), хотя встречаемость ниже, чем у мужчин старшего возраста (1,5–16,9%) [914, 920, 921].

8.2.1.2. Этиология

Этиология болезни Пейрони неизвестна. Наиболее признанной гипотезой считается повреждение микроциркуляторного русла или травма белочной оболочки [922]. Длительный воспалительный от-

вет приводит к ремоделированию соединительной ткани в плотные фиброзные бляшки [922–924]. Формирование бляшек вызывает искривление, которое при тяжелой степени может препятствовать введению полового члена во влагалище. В настоящее время изучается генетическая основа «фибротического диатеза», включающего болезнь Пейрони и Дюпюитрена (табл. 25) [925].

Таблица 25. Гены, связанные с развитием болезни Пейрони и болезни Дюпюитрена (с изменениями из Herati и соавт. [925])

Ген	Обозначение гена	Локализация на хромосоме	Функция гена
Матриксная металлопротеиназа 2	MMP 2	16q12.2	Разрушение внеклеточного матрикса
Матриксная металлопротеиназа 9	MMP 9	20q13.12	Разрушение внеклеточного матрикса
Тимозин β 10	TMSB-10	2p11.2	Предотвращает спонтанную полимеризацию мономера глобулярного актина
Тимозин β 4	TMSB-4	Xq21.3-q22	Актин-секвестрирующий белок
Кортактин; амплаксин	CTTN	11q13	Организует цитоскелет и структуры клеточной адгезии
Трансформирующий белок RhoA H12	RHOA	3p21.3	Регулирует динамику цитоскелета
Rho GDP ингибитор диссоциации	ARHGDIA	17q25.3	Регулирует сигнальный путь Rho ГТФазы
Предшественники плейотрофина; остеобласт-специфический фактор 1	PTN/OSF-1	7q33	Стимулирует митогенный рост фибробластов и остеобластов
Белок-предшественник амилоида А4; нексин-II	PN-II	21q21.3	Рецептор клеточной поверхности
Защитник против клеточной смерти 1	DAD1	14q11.2	Предотвращает апоптоз
Белок теплового шока 27 кДа #(HSP27)	HSP27	7q11.23	Организация актина и транслокация из цитоплазмы в ядро
Макрофаг- специфический стимулирующий фактор	MCSF/CSF1	1p13.3	Контролирует выработку, дифференциацию и функцию макрофагов
Транскрипционный фактор AP-1	AP1	1p32-p31	Ключевой медиатор обучения макрофагов и точки вербовки для иммуносупрессивных регуляторных Т-клеток
Человеческий протеин, отвечающий за ранний рост 1	hEGR1	5q31.1	Способствует митозу
Моноцитарный хемотаксический протеин 1	MCP1	17q11.2-q12	Хемотаксический цитокин для моноцитов и базофилов
Предшественник костного протеогликана II; декорин	DCN	12q21.33	Матриксный протеогликан
Предшественник Т-клеточного белка RANTES	RANTES	17q12	Хемоаттрактант для моноцитов, Т-клеток памяти и эозинофилов
β-1-интегрин	ITGB1	10p11.2	Мембранный рецептор, участвующий в адгезии клеток и распознавании различных процессов, включая иммунный ответ, восстановление тканей и гемостаз
Остеонектин	SPARC	5q31.3-q32	Матриксный протеин, который участвует в оссификации коллагена

Убиквитин	RBX1	6q25.2-q27	Таргетные субстратные белки для протеосомной деградации
Фактор транскрипции ATF-4	ATF4	22q13.1	Транскрипционная регуляция остеобластов и снижение регуляции апелина для обеспечения апоптоза
Эластаза IIB	ELA2B	1p36.21	Сериновая протеаза, которая гидролизует матриксный протеин
c-myc	MYC	8q24.21	Транскрипционный фактор, который регулирует прогрессирование клеточного цикла, апоптоз и клеточные трансформации
60 S рибосомальный белок L13A	RPL13A	19q13.3	Репрессия воспалительных генов
Протимозин альфа	PTMA	2q37.1	Влияет на ремоделирование хроматина, антиапоптотического фактора
Тропомиозин фибробластов	TPM1	15q22.1	Актин-связывающий белок в сократительной системе поперечнополосатых и гладких мышц
Легкая цепь миозина	MYL2	12q24.11	Регуляторная легкая цепь, связанная с тяжелой цепью миозина-β
Филамин	FLN	Xq28	Актин-связывающий белок, который пересекает актиновые филаменты и связывает актин с мембранными гликопротеинами. Взаимодействует с интегринами
Кальциневрин А- альфа	PPP3CA	4q24	Способствует клеточной миграции и ингибирует апоптоз
ДНК-связывающий белок, ингибитор Id-2	ID2	2p25	Транскрипционный регулятор, который ингибирует основную структуру транскрипционных факторов спираль – петля – спираль, предотвращая их гетеродимеризацию, и отрицательно влияет на клеточную дифференциацию
Гладкомышечный γ-актин	ACTA2	10q23.3	Играет роль в подвижности, структуре и целостности клеток
Десмин	DES	2q35	Формирует цитоплазматическую филаментную сеть, соединяющую миофибриллы
Кадерин FIB2	PCDHGB4	5q31	Белки клеточной адгезии, экспрессируемые в фибробластах и играющие роль в заживлении ран
Кадерин FIB1	DCHS1	11p15.4	Белки клеточной адгезии, экспрессируемые в фибробластах и играющие роль в заживлении ран
Член семейства SMAD 7	SMAD7	18q21.1	Взаимодействует и способствует деградации TGFBR1
Белок-6, связывающий инсулиноподобный фактор роста	IGFBP6	12q13	Отрицательный регулятор физиологического старения фибробластов
Коллаген тип 1 альфа	COL1A1	17q21.33	Кодирует про-альфа 1 цепь коллагена типа 1
Трансформирующий фактор роста β-1	TGFB1	19q13.1	Цитокин, который регулирует клеточную пролиферацию, дифференциацию, адгезию и миграцию

8.2.1.3. Факторы риска

Основные сопутствующие заболевания и факторы риска включают сахарный диабет, артериальную гипертензию, нарушение обмена липидов, ишемическую кардиомиопатию, аутоиммунные заболевания [926], ЭД, курение, злоупотребление алкоголем, низкий уровень тестостерона и операции на органах малого таза (например, РПЭ) [343, 914, 918, 927–929]. У пациентов с болезнью Пейрони чаще встречается контрактура Дюпюитрена (8,3–39%) [915, 930–932], а болезнь Пейрони выявляется у 4–26% больных с контрактурой Дюпюитрена [931, 933].

8.2.1.4. Патогенез

Болезнь Пейрони имеет две различные фазы течения [934]. Первая включает острую воспалительную фазу, которая может сопровождаться болевым синдромом в расслабленном состоянии или болезненными эрекциями. При этом образуются мягкие узелки/бляшки и в большинстве случаев, но не всегда, развивается искривление полового члена. Вторая фаза – фибротическая (хроническая), характеризуется формированием твердых пальпируемых бляшек, которые могут кальцифицироваться, что приводит к стабилизации заболевания без последующего усиления искривления. Со временем у 21–48% больных усиливается искривление полового члена, а у 36–67% пациентов оно остается стабильным. Спонтанное улучшение наблюдается всего в 3–13% случаев [927, 935–937]. Чаще всего первым проявлением болезни Пейрони является деформация полового члена (52–94%), далее идет боль, которую на ранних стадиях заболевания отмечают 20–70% пациентов [938]. В 90% случаев болевой синдром проходит, обычно в течение первых 12 месяцев [935, 936]. У 39% пациентов вначале появляются пальпируемые бляшки, чаще всего расположенные по дорзальной поверхности [48, 938].

Кроме функционального влияния на половые контакты, мужчины также испытывают значительный психологический стресс. По данным валидированных опросников, у 48% пациентов с болезнью Пейрони выявляется депрессия умеренной или тяжелой степени, требующая обращения к специалисту [939].

8.2.1.5. Резюме по данным литературы по эпидемиологии/этиологии/патогенезу болезни Пейрони

Резюме по данным литературы	**УД**
Болезнь Пейрони – это заболевание соединительной ткани, характеризующееся формированием фиброзных очагов или бляшек в белочной оболочке, приводящих к деформации полового члена	2b
Вклад сопутствующих заболеваний или факторов риска (сахарный диабет, артериальная гипертензия, нарушение обмена липидов и контрактура Дюпюитрена) в патогенез болезни Пейрони по-прежнему неизвестен	3
Различают две фазы заболевания. Первая включает острый воспалительный ответ (болезненные эрекции, мягкие узелки/бляшки), а вторая фаза, фибротическая (хроническая или стабильная фаза), проявляется формированием твердых пальпируемых бляшек (стабилизация заболевания)	2b
Спонтанное улучшение встречается редко (3–13%), и в большинстве случаев наблюдается прогрессирование (21–48%) или стабилизация заболевания (36–67%). Болевой синдром обычно присутствует на ранней стадии и в 90% случаев проходит в течение первых 12 месяцев	2a

8.2.2. Диагностика

При первичном обследовании необходимо получить информацию о симптомах заболевания и их длительности (боль при эрекции, пальпируемые узелки, искривление, длина, ригидность и окружность), а также эректильной функции. Обязательно следует оценивать наличие стресса, вызванного симптомами, и выявлять возможные факторы риска ЭД и болезни Пейрони. Разработан специфичный для данного заболевания опросник Peyronie's disease questionnaire (PDQ) для использования в исследованиях и клинической практике. Он состоит из трех доменов: «Психологические и физические симптомы», «Боль в половом члене» и «Обеспокоенность симптомами» [940].

Особое внимание необходимо уделять активности заболевания, поскольку это влияет на консервативную терапию и показания к хирургическому лечению. Активная фаза более вероятна у пациентов с небольшой длительностью заболевания, болью во время эрекции или изменением искривления полового члена за последнее время. Отсутствие боли и стабилизация искривления в течение не менее трех месяцев являются общепринятыми критериями стабилизации и направления больных на специфическое медикаментозное [941, 942] или хирургическое лечение, если оно показано [943].

Обследование начинается с рутинного осмотра органов мочеполовой системы, с последующей оценкой кистей и стоп для выявления возможной контрактуры Дюпюитрена или Леддерхоза [936]. Для оценки пальпируемых узлов или бляшек необходимо провести физикальное исследование полового члена. Стоит отметить отсутствие корреляции между размером бляшки и степенью искривления [944]. Важно измерять длину полового члена в вытянутом состоянии или во время эрекции, поскольку это напрямую влияет на тактику лечения и возможные медико-юридические вопросы [945–947].

Обязательно необходимо проводить объективную оценку искривления полового члена во время эрекции. Согласно литературным данным, это можно сделать несколькими способами, например, можно посмотреть домашнюю фотографию (сделанную больным) при естественной эрекции (предпочтительно), или при вакуум-ассистированной эрекции, или после интракавернозной инъекции вазоактивных препаратов. Интракавернозные инъекции считаются более эффективными, поскольку вызывают сопоставимую или более качественную эрекцию, чем при сексуальном возбуждении пациента [948–950]. КТ и МРТ имеют ограниченную роль в диагностике искривления и не рекомендуются для рутинного применения. Эректильную функцию можно оценить с помощью стандартизированных опросников, например МИЭФ, хотя он не валидирован в популяции мужчин с болезнью Пейрони [951]. ЭД встречается достаточно часто (30–70,6%) [952, 953] и имеет преимущественно артериальную или веноокклюзионную причину [927, 944, 954]. Наличие ЭД и психологических факторов может в значительной степени влиять на тактику лечения [953].

Измерение размера бляшки при УЗИ неточное и зависит от оператора, поэтому не рекомендуется в повседневной клинической практике [955]. УЗИ с допплером позволяет оценить сосудистые параметры [953].

8.2.2.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике болезни Пейрони

Резюме по данным литературы	**УД**
Измерение размера бляшек на УЗИ неточное и зависит от оператора	3
Для оценки сосудистых параметров и анатомии показано УЗИ с допплерографией	2a
Интракавернозные инъекции превосходят другие методы для объективной оценки искривления во время эрекции	4

8.2.2.2. Рекомендации по диагностике болезни Пейрони

Рекомендации	**СР**
Медицинский и сексуальный анамнез у пациентов с болезнью Пейрони должен включать длительность заболевания, боль при эрекции, изменение деформации полового члена, сложности при введении во влагалище из-за деформации и ЭД	Сильная
Физикальный осмотр включает оценку пальпируемых узелков, длины полового члена, степени искривления (домашняя фотография, вакуумные устройства, фармакологически индуцированная эрекция) и других связанных заболеваний (контрактуры Дюпюитрена, болезни Леддерхоза)	Сильная
Интракавернозные инъекции позволяют провести объективную оценку искривления полового члена во время эрекции у мужчин с болезнью Пейрони	Слабая
Специфические опросники для болезни Пейрони можно использовать в клинических исследованиях, но в рутинной клинической практике их применять необязательно	Слабая
Для определения размера бляшек в повседневной клинической практике не показано УЗИ, КТ или МРТ	Слабая
УЗИ с допплерографией показано только для диагностики ЭД с целью оценки сосудистых параметров и анатомии	Слабая

8.2.3. Лечение болезни Пейрони

8.2.3.1. Консервативное лечение

Консервативное лечение болезни Пейрони прежде всего показано пациентам с ранней стадией заболевания в качестве дополнительного способа купирования боли и предотвращения прогрессирования заболевания или если пациент отказывается от других вариантов лечения во время активной фазы [936, 943]. В этой ситуации предлагается несколько вариантов, включая пероральную терапию, инъекции в бляшку, низкоинтенсивную дистанционную ударно-волновую терапию (НУВТ) и другие виды топического лечения (табл. 26).

Поскольку результаты исследований по консервативному лечению болезни Пейрони часто противоречивы, трудно дать рекомендации для повседневной клинической практики [956]. Рабочая группа не поддерживает назначение пероральной терапии для болезни Пейрони, включая пентоксифиллин, витамин Е, тамоксифен, прокарбазин, калия парааминобензоат (potaba), омега-3 жирные кислоты или комбинацию витамина Е или L-карнитин из-за отсутствия эффективности (тамоксифен, колхицин, витамин Е, прокарбазин) или литературных данных (potaba, L-карнитин, пентоксифиллин) [943, 957–959]. Это связано с рядом методологических проблем, включая неконтролируемый характер исследований, ограниченное число больных, короткий период наблюдения и различные оцениваемые критерии [960, 961]. Даже при отсутствии нежелательных явлений назначение данных препаратов может привести к более позднему назначению других эффективных методов.

Таблица 26. Консервативное лечение болезни Пейрони

Пероральная терапия
Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) Ингибиторы ФДЭ-5
Инъекции препаратов в бляшку
Верапамил Никардипин Клостридиальные коллагеназы Интерферон α-2B (ИФН-α-2B) Гиалуроновая кислота Ботулотоксин
Топическая терапия
Гель Н-100 Низкоинтенсивная ударно-волновая терапия
Другие методы
Тракционные устройства Мультимодальное лечение

8.2.3.1.1. Пероральная терапия

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа

Ингибиторы ФДЭ-5 впервые предложены для лечения болезни Пейрони в 2003 г. для уменьшения отложения коллагена и стимуляции апоптоза посредством ингибирования трансформирующего фактора-b1 [962, 963]. В ретроспективном исследовании, включавшем 65 пациентов, оценивали применение ингибиторов ФДЭ-5 для лечения болезни Пейрони. Результаты свидетельствуют об эффективности тадалафила в уменьшении степени искривления и ремоделировании рубцов перегородок по сравнению с контрольной группой [964]. Согласно результатам исследования, в котором 39 пациентов с болезнью Пейрони получали в течение 12 недель витамин Е (400 МЕ) или силденафил 50 мг, силденафил улучшает эректильную функцию (по данным шкалы МИЭФ) и уменьшает болевой синдром [965].

Нестероидные противовоспалительные средства

Для уменьшения боли в половом члене, характерной для активной фазы, пациентам с болезнью Пейрони можно назначать НПВС. Для оценки эффективности терапии необходимо периодически определять интенсивность болевого синдрома.

8.2.3.1.2. Инъекции препаратов в бляшку

Альтернативным вариантом лечения является введение фармакологически активных препаратов напрямую в бляшку. Это позволяет локально ввести препарат, создавая более высокую концентрацию внутри бляшки. Следует отметить, что введение препарата в плотную или кальцифицированную бляшку может быть технически затруднительным.

Блокаторы кальциевых каналов: верапамил и никардипин

Введение блокаторов кальциевых каналов в бляшку у пациентов с болезнью Пейрони основано на результатах in vitro [966, 967]. Из-за различных схем дозирования и противоречивых результатов опубликованных исследований нельзя рекомендовать инъекции блокатора кальциевых каналов верапамила и никардипина, поскольку не показано клинически значимого уменьшения степени искривления по сравнению с плацебо [968–973]. В большинстве исследований не проводилось прямого статистического сравнения между группами.

Клостридиальные коллагеназы

Клостридиальные коллагеназы – это хроматографически очищенные бактериальные ферменты, селективно расщепляющие коллаген, который считается первичным компонентом бляшки при болезни Пейрони [974–977]. Введение клостридиальных коллагеназ применяется для лечения болезни Пейрони с 1985 г. Клостридиальные коллагеназы одобрены EMA к применению в 2014 г. для нехирургического лечения стабильной фазы болезни Пейрони при наличии пальпируемых дорзальных бляшек, степени искривления от 30 до 90° и отсутствии вентральных бляшек. Их могут вводить только специалисты, которые прошли обучение по введению коллагеназ для лечения болезни Пейрони [978, 979].

Стандартный протокол во всех исследованиях включал два введения клостридиальных коллагеназ в дозе 0,58 мг с разницей 24–72 часа каждые 6 недель; всего до 4 циклов. В таблице 27

представлены результаты исследований IMPRESS (Investigation for Maximal Peyronie´s Reduction Efficacy and Safety Studies) II и II [976], а также постмаркетинговых исследований [980], в которых оценивали безопасность и эффективность данного метода.

Таблица 27. Результаты клинических исследований клостридиальных коллагеназ

Автор/год	Тип исследования	Особые указания	Число пациентов	Число инъекций	Уменьшение степени искривления в группе клостридиальных коллагеназ
Gelbard и соавт. (2013) [981]	Рандомизированное двойное слепое исследование III фазы	Пилотное исследование	551	8 (у 78,8% пациентов)	34% (17,0 ± 14,8°)
Levine и соавт. (2015) [982]	Исследование III фазы с открытым приемом	На основе IMPRESS	347	≤ 8	34,4% (18,3 ± 14,02°)
Ziegelmann и соавт. (2016) [983]	Проспективное двойное слепое исследование	На основе IMPRESS	69	Среднее = 6	38% (22,6 ± 16,2°)
Yang и Bennett (2016) [984]	Проспективное исследование	Включая пациентов с острой фазой	37 со стабильной фазой 12 с острой фазой	Медиана при стабильной фазе = 6 Медиана при острой фазе = 2,5	32,4% (15,4°) При острой фазе = 20°
Nguyen и соавт. (2017) [951]	Ретроспективное исследование	Включая пациентов с острой фазой	126 со стабильной фазой 36 с острой фазой	Среднее = 3,2	При стабильной фазе = 27,4% (15,2 ± 11,7°) При острой фазе = 27,6° (18,5 ± 16,2°) Статистически незначимое различие между изменением искривления в группе 1 (16,7°) и группе 2 (15,6°), p = 0,654 по окончании терапии
Anaissie и соавт. (2017) [985]	Ретроспективное исследование	Включая пациентов с острой фазой	77	Среднее = 6,6	29,6% (15,3 ± 12,9°)
Abdel Raheem и соавт. (2017) [986]	Проспективное исследование	Укороченный протокол	53	Среднее = 3	31,4% (17,6°)
Capece и соавт. (2018) [987]	Проспективное многоцентровое исследование	Укороченный протокол	135	Среднее = 3	42,9% (19,1°)

Среднее уменьшение искривления составило 34% по сравнению с 18,2% в группе плацебо. В трех случаях потребовалась хирургическая реконструкция из-за разрыва кавернозных тел. Лечение было наиболее эффективным при степени искривления от 30° до 60°, более длительном течении заболевания, показателе шкалы МИЭФ > 17 баллов и отсутствии кальцинатов [942]. В группе плацебо уменьшение искривления составило 18,2%. Эти результаты поднимают вопрос о предполагаемой роли инъекций в бляшку и моделировании полового члена в улучшении показателей у пациентов с болезнью Пейрони, поскольку в группе плацебо или моделирования отмечается достаточно сильное уменьшение искривления по сравнению с лечебной группой.

Согласно выводам исследований IMPRESS I и II, введение клостридиальных коллагеназ приводит к положительным физическим и психологическим изменениям при болезни Пейрони [981]. В дополнительном метаанализе исследований IMPRESS показана более высокая эффективность у пациентов с искривлением менее чем 60°, течением заболевания более двух лет, отсутствием кальцинатов в бляшке и хорошей эректильной функцией [980].

Недавно предложен модифицированный укороченный протокол, состоящий из одной инъекции (доза 0,9 мг, один флакон) на цикл, всего до трех циклов с четырехнедельным интервалом. Препарат вводится вдоль трех линий вокруг точки максимального искривления. В протоколе моделирование заменено мультимодальным подходом, включающим растяжение полового члена, моделирование и вакуумную терапию в домашних условиях [986]. Хотя результаты получены в нерандомизированных исследованиях, эффективность модифицированного протокола сопоставима с результатами, полученными в исследовании IMPRESS, при этом ниже стоимость и длительность терапии. Эффективность также оценивали в проспективном нерандомизированном многоцентровом исследовании [982]. По данным крупного многоцентрового исследования с одной группой, в котором изучали укороченный протокол, к прогностическим факторам эффективности относятся длительное течение заболевания, более выраженное искривление и локализация бляшек на базальной и дорзальной поверхности [988]. Соответственно разработана номограмма для прогнозирования эффективности клостридиальных коллагеназ в лечении болезни Пейрони, в которую включены данные прогностические факторы [988]. Эти результаты требуют внешней валидации.

В отношении безопасности, самые частые нежелательные явления, связанные с лечением, включают как минимум одну местную реакцию легкой или средней степени (гематома (50,2%), боль в половом члене (33,5%), отек (28,9%) и боль в месте введения (24,1%)), которые самостоятельно купируются в течение 14 дней после инъекции [989]. Профиль нежелательных явлений после каждой инъекции не отличается вне зависимости от количества введений. Согласно результатам исследования IMPRESS и укороченному протоколу, чтобы предотвратить серьезные нежелательные явления, рекомендуется избегать половой активности в течение 4 недель после инъекции. Предварительные данные свидетельствуют об эффективности и безопасности лечения в острой фазе болезни Пейрони [946, 979–981].

В заключение, клостридиальные коллагеназы представляют собой безопасный и доказанный метод лечения активной фазы болезни Пейрони. Кроме того, получены данные по возможному влиянию на прогрессирование активной фазы. Таким образом, показания к инъекциям клостридиальных коллагеназ могут быть расширены, хотя есть вероятность выраженного плацебо-эффекта. Также следует отметить, что в контролируемых исследованиях показан выраженный эффект тракции или моделирования, хотя в публикации по модифицированным протоколам включено небольшое число пациентов и в большей части из них не было контрольной группы. По этой причине необходимо в полной мере информировать пациентов об эффективности и высокой стоимости лечения.

Предполагается, что клостридиальные коллагеназы могут быть также эффективны при выраженном искривлении, поскольку уменьшение степени искривления может позволить выполнить пликацию вместо рассечения бляшки с пластикой белочной оболочки, которое чаще приводит к ЭД [986]. Для подтверждения первичных результатов требуется провести дальнейшие исследования [951, 984]. Рабочая группа приняла соглашение сохранять полную информацию и рекомендации по использованию клостридиальных коллагеназ у мужчин с болезнью Пейрони, несмотря на недавнее сообщение об официальном отзыве продукта компанией с европейского рынка.

Интерферон α-2B

По данным исследований in vitro, ИФН-α-2b снижает пролиферацию фибробластов, синтез внеклеточного матрикса и коллагена фибробластами и улучшает процесс заживления в бляшке [990]. Инъекции в бляшку (5 × 106 единиц ИФН-α-2b в 10 мл физраствора 2 раза в неделю в течение 12 недель) позволяют уменьшить искривление полового члена, размер бляшки и ее плотность, а также болевой синдром по сравнению с плацебо. Кроме того, в группе ИФН-α-2B отмечалось улучшение параметров кровотока [490, 491]. Эффективность ИФН-α-2B не зависела от локализации бляшки. На фоне терапии у большинства пациентов отмечалось уменьшение искривления более чем на 20% вне за-

висимости от локализации бляшки [993]. Учитывая легкую степень побочных эффектов, включая синусит и гриппоподобные симптомы, для профилактики которых эффективен прием НПВС перед введением ИФН-α-альфа-2В, и средний уровень доказательности данных, в настоящее время ИФН-альфа-2В рекомендован для лечения стабильной фазы болезни Пейрони.

Стероиды, гиалуроновая кислота и ботулотоксин

В единственном слепом плацебоконтролируемом исследовании с введением в бляшку бетаметазона не показано изменений деформации полового члена, размера бляшки и боли во время эрекции [994]. Нежелательные явления включают атрофию тканей, утончение кожи и иммуносупрессию [995]. Только в одноцентровом исследовании типа «случай – контроль» показана эффективность введения гиалуроновой кислоты в бляшку, но влияние на искривление или боль в половом члене было противоречивым [996, 997]. Поскольку лишь в одном исследовании оценивали введение ботулотоксина в бляшку, рабочая группа пришла к выводу, что в настоящее время отсутствуют убедительные данные в поддержку данного метода лечения [998].

8.2.3.1.3. Топическая терапия

Верапамил и Н-100 Gel

В настоящее время отсутствуют убедительные данные о достижении адекватной концентрации действующего вещества в белочной оболочке при топическом применении верапамила, геля Н-100 (состоит из никардипина, супероксиддисмутазы и масла эму) или стероидов на ствол полового члена, включая использование ионтофореза (трансдермального введения препаратов за счет электродвижущей силы) [999–1002]. По этой причине рабочая группа не рекомендует применять топическую терапию на ствол полового члена для лечения болезни Пейрони.

Дистанционная ударно-волновая терапия

Механическое растяжение, вызываемое НУВТ, стимулирует неоваскуляризацию и усиливает местное кровоснабжение [956]. Механизм действия НУВТ при болезни Пейрони по-прежнему не изучен, но существуют две гипотезы. Согласно первой из них, он заключается в прямом повреждении и ремоделировании бляшки. По второй гипотезе, НУВТ способствует усилению кровоснабжения в зоне воздействия путем выделения тепла, что приводит к воспалительной реакции с увеличением макрофагальной активности, лизисом бляшки и ее последующим рассасыванием [1003, 1004].

В четырех рандомизированных исследованиях и метаанализе [1005–1009] оценивали эффективность НУВТ в лечении болезни Пейрони. В трех исследованиях использовали плацебо-контроль, а в другом сравнивали НУВТ в режиме монотерапии и комбинированную терапию НУВТ и ФДЭ-5 (тадалафил) [1007].

Во всех исследованиях показано уменьшение болевого синдрома, но степень искривления полового члена и размер бляшки не изменились. Критерии включения сильно различались, поэтому необходимо провести дальнейшие исследования. Результаты представлены в табл. 28.

Таблица 28. Результаты исследований низкоинтенсивной ударно-волновой терапии при болезни Пейрони

Автор/год	Число пациентов в основной/ контрольной группе	Критерии включения	Метод сравнения	Наблюдение	Протокол лечения
Palmieri и соавт., 2009 [1005]	50/50	Длительность < 12 месяцев. Ранее не проводилось лечение	Плацебо-терапия	6 месяцев	1 сеанс в неделю × 4 недели 2000 ударных волн, 0,25 мДж/мм^2, 4 Гц
Chitale и соавт., 2010 [1006]	16/20	Стабилизация > 6 месяцев. Ранее не проводилось лечение	Плацебо-терапия	6 месяцев	1 сеанс в неделю × 6 недель. Другие параметры не указаны
Palmieri и соавт., 2011 [1007]	50/50	Длительность < 12 месяцев. Болезненная эрекция. Наличие ЭД	УВТ + тадалафил 5 мг 1 р/сут	6 месяцев	1 сеанс в неделю × 4 недели 2000 ударных волн, 0,25 мДж/мм^2, 4 Гц
Hatzichristodoulou и соавт., 2013 [1008]	51/51	Стабилизация > 3 месяцев. Неэффективность ранее проводимой пероральной терапии	Плацебо-терапия	1 месяц	1 сеанс в неделю × 6 недель 2000 ударных волн, 0,29 мДж/мм^2

Тракционные устройства

В литературе описаны возможные механизмы модификации болезни Пейрони на фоне тракционной терапии, включая ремоделирование коллагена посредством снижения активности миофибробластов и повышение регуляции матриксной металлопротеиназы [1010, 1011].

Цели тракционной терапии включают нехирургическую коррекцию искривления, увеличение окружности и восстановление потери длины, что является очень привлекательным для пациентов с болезнью Пейрони. Однако в литературе представлено недостаточно данных из-за небольшого количества пациентов в исследованиях (всего 267), различий в дизайне и нестандартизированных критериев включения и исключения, вследствие чего невозможно сделать выводы по эффективности данного метода [1012–1016].

Большинство включенных пациентов в последующем получали дополнительное лечение для уменьшения степени искривления для удовлетворительного полового акта. Более того, в исследованиях не проводилось систематической оценки влияния тракционных устройств у пациентов с кальцифицированными бляшками, деформациями по типу «песочных часов» или винта, при которых тракционная терапия должна быть менее эффективна. Кроме того, тракционная терапия может вызывать дискомфорт и неудобство из-за длительного применения (от 2 до 8 часов в день), но она хорошо переносится мотивированными пациентами. Лечение не сопровождается серьезными нежелательными явлениями, включая изменения кожи, изъязвления, гипестезии или снижение ригидности [1014, 1017].

В заключение, тракционная терапия выглядит эффективной и безопасной при болезни Пейрони, но к настоящему времени не получено убедительных данных, чтобы дать рекомендации в отношении монотерапии при болезни Пейрони.

Таблица 29. Результаты исследований тракционных устройств в режиме монотерапии

Автор/год	Тип исследования	Устройство	Число пациентов	Длительность сеанса
Levine и соавт. (2008)	Пилотное проспективное неконтролируемое	Fast Size®	10	2–8 часов 6 месяцев
Gontero и соавт. (2009)	Проспективное неконтролируемое исследование II фазы	Andropenis®	15	> 5 часов 6 месяцев
Martinez-Salamanca и соавт. (2014)	Проспективное контролируемое исследование с открытым приемом Пациенты с острой фазой	Andropenis®	96 55 (болезнь Пейрони) 41 (группа наблюдения)	6–9 часов (4,6 часа в день) 6 месяцев
Moncada и соавт. (2018)	Многоцентровое контролируемое исследование Пациенты с хронической фазой	Penimaster®PRO	80 41 (тракционная терапия) 39 (контрольная группа)	3–8 часов 3 месяца
Ziegelmann и соавт. (2019) [1016]	Рандомизированное проспективное слепое исследование Пациенты с хронической фазой и контрольная группа в соотношении 3:1	Restorex®	110	30–90 минут в день 3 месяца

Вакуумная терапия

Вакуумная терапия способствует расширению кавернозных синусов, снижению ретроградного венозного оттока и повышению артериального притока [1018]. Кроме того, вакуумная терапия влияет на интракорпоральные молекулярные маркеры, вызывая снижение уровня фактора, индуцируемого гипоксией 1α, трансформирующего фактора роста b1, коллагеназы и ингибирует апоптоз, а также повышает активность эндотелиальной NO-синтазы и гладкомышечного актина-α, играющего роль в патогенезе болезни Пейрони [1019]. Только в одном исследовании оценивали эффективность вакуумной терапии в режиме монотерапии для механического растяжения полового члена у пациентов с искривлением, поэтому требуются дальнейшие исследования [1020].

8.2.3.1.4. Мультимодальное лечение

В литературе описана эффективность комбинации различных пероральных препаратов при острой фазе болезни Пейрони. К настоящему времени не достигнуто консенсуса по тому, какие препараты комбинировать и в каких дозах; кроме того, не проводилось сравнения различных комбинаций.

В исследовании с длительным наблюдением показана эффективность мультимодальной консервативной терапии (инъекции верапамила в комбинации с антиоксидантами и топическим применением диклофенака) при болезни Пейрони. Авторы пришли к выводу, что комбинированная терапия позволяет уменьшить болевой синдром в большей степени, чем монотерапия верапамилом [1019]. Кроме того, в контролируемых исследованиях оценивали комбинированные протоколы, включая инъекционные методы, например введение клостридиальных коллагеназ. Также описано дополнительное использование тракционной и вакуумной терапии, однако в литературе представлено недостаточно данных [1021].

Тракционную терапию оценивали в качестве дополнительного метода к введению ИФН, верапамила или клостридиальных коллагеназ в бляшку [969, 1022, 1023]. В этих исследованиях не показано изменения длины полового члена или степени искривления, за исключением анализа подгрупп, по данным которого при использовании тракционного устройства > 3 часов в день длина увеличилась на 0,4 см [1023]. По данным метаанализа, в котором сравнивали эффективность тракционной терапии в качестве дополнительного метода к хирургическому лечению или инъекционной терапии, среднее увеличение длины полового члена в растянутом состоянии по сравнению с контрольной группой составляет 1 см. При этом не наблюдалось различий между группами по изменению степени искривления [1024].

Опубликованные данные по комбинированной терапии клостридиальными коллагеназами и вакуумной терапии в период между инъекциями свидетельствуют об уменьшении средней степени искривления (-17°) и увеличении длины полового члена (+0,4 см) после лечения. При этом невозможно определить изолированный эффект вакуумной терапии из-за отсутствия контрольной группы [986, 1024].

Кроме того, показана более высокая эффективность комбинации ингибиторов ФДЭ-5 (силденафил 25 мг 2 р/сут) после инъекции клостридиальных коллагеназ (укороченный протокол в комбинации с вакуумной терапией) по сравнению с введением клостридиальных коллагеназ в режиме монотерапии для уменьшения степени искривления и улучшения эректильной функции. Необходимо провести дальнейшие исследования для внешней валидации данных результатов.

8.2.3.1.5. Резюме по данным литературы по консервативному лечению болезни Пейрони

Резюме по данным литературы	**УД**
Консервативное лечение болезни Пейрони показано в большей степени больным с ранней стадией заболевания	3c
В литературе не представлено убедительных данных по эффективности пероральной терапии ацетиловыми эфирами карнитина, витамином Е, калия парааминобензоатом (potaba) и пентоксифиллином	3c
Пероральный прием тамоксифена не рекомендуется из-за побочных эффектов	3c
Для купирования боли в острой фазе болезни Пейрони показаны НПВС	5
Вследствие противоречивых результатов введение блокаторов кальциевых каналов (верапамила и никардипина) в бляшку больше не рекомендуется	1b
Введение клостридиальных коллагеназ в бляшку позволяет уменьшить степень искривления, ширину и длину бляшки у пациентов со стабилизацией заболевания	1b
Введение ИФН в бляшку позволяет уменьшить степень искривления, размер и плотность бляшки, а также интенсивность болевого синдрома	1b
Введение стероидов в бляшку больше не рекомендуется из-за побочных эффектов, включая атрофию тканей, истончение кожи и иммуносупрессию.	2b
В литературе не представлено убедительных данных по эффективности введения в бляшку гиалуроновой кислоты или ботулотоксина	3c
В литературе не представлено убедительных данных о том, что при топическом применении препаратов на ствол полового члена создается достаточная концентрация активного вещества в белочной оболочке	3c
Применение ионтофореза не рекомендуется из-за отсутствия данных по эффективности	3c
НУВТ показана для уменьшения боли в половом члене, но она не влияет на степень искривления и размер бляшки	2b
Тракционная терапия в режиме монотерапии или в комбинации с инъекционной терапией в рамках мультимодального подхода позволяет уменьшить искривление и увеличить длину полового члена, хотя в исследованиях были ограничения по дизайну	3c

8.2.3.1.6. Рекомендации по консервативному лечению болезни Пейрони

Рекомендации	**СР**
Консервативное лечение болезни Пейрони показано в большей степени больным с противопоказаниями или нежеланием проводить хирургическую коррекцию	Сильная
Перед началом лечения необходимо обсудить с пациентом все доступные варианты и ожидаемые результаты	Сильная
Для лечения болезни Пейрони не показана пероральная терапия витамином Е, калия парааминобензоатом (potaba), тамоксифеном, пентоксифиллином, колхицином и ацетиловыми эфирами карнитина	Сильная
Для купирования болевого синдрома в острой фазе болезни Пейрони показаны НПВС	Сильная
Для купирования болевого синдрома в острой фазе болезни Пейрони показана НУВТ	Слабая
Ингибиторы ФДЭ-5 показаны для лечения сопутствующей ЭД или в тех случаях, когда деформация затрудняет проведение полового акта, с целью улучшения пенетрации	Слабая
Пациентам со стабильным дорзальным или латеральным искривлением > 30°, которые обращаются за малоинвазивным лечением, показано введение в бляшку ИФН-α-2b	Сильная
Введение клостридиальных коллагеназ в бляшку показано пациентам со стабильным дорзальным или латеральным искривлением > 30°, которые обращаются за нехирургическим лечением. Следует учитывать выраженный эффект плацебо	Сильная
Введение стероидов в бляшку для уменьшения искривления, размера бляшки или боли в половом члене не показано	Слабая
НУВТ не показана для уменьшения искривления и размера бляшки	Сильная
Тракционные и вакуумные устройства позволяют уменьшить деформацию в рамках мультимодального подхода, хотя в литературе не представлено убедительных данных	Слабая

8.2.3.2. Хирургическое лечение

Хотя консервативное лечение болезни Пейрони в большинстве случаев позволяет купировать боль при эрекции, только у небольшой части мужчин половой член выпрямляется в достаточной степени. Целью оперативного лечения является коррекция искривления. Хирургическое лечение показано пациентам с выраженным искривлением полового члена, которое препятствует проведению удовлетворительного полового акта и связано с беспокойством. Его можно проводить только при стабилизации заболевания в течение 3–6 месяцев (или 9–12 месяцев после начала заболевания) [934, 943, 1025]. Кроме этого, существуют другие показания для хирургического лечения, например неэффективность консервативной или медикаментозной терапии, бляшка(и) большого размера или предпочтения пациента, когда наступила стабильная фаза [1026, 1027].

Перед планированием реконструктивных операций рекомендуется фиксировать размер и локализацию бляшек, степень искривления, наличие сложных деформаций (по типу винта, «песочных часов»), длину полового члена, а также наличие или отсутствие ЭД. Также следует обсуждать с пациентом возможные цели и риски хирургической коррекции, чтобы он мог принять информированное решение [1025]. Особое внимание при консультировании необходимо уделить риску укорочения полового члена, развитию ЭД, снижению чувствительности, рецидиву искривления, наличию пальпируемых узлов и шовного материала под кожей и необходимости одновременного проведения обрезания. Кроме того, следует обсудить вероятность резидуального искривления и риск последующего укорочения полового члена после операции по укорочению белочной оболочки [943, 1028]. Выбор метода хирургического лечения зависит от длины полового члена, степени искривления и эректильной функции, включая эффективность фармакотерапии при ЭД [943]. При консультировании перед операцией следует учитывать ожидания больного. Основной целью хирургического лечения является создание «функционально прямого» полового члена. Необходимо правильно информировать пациента, чтобы получить максимальную удовлетворенность после лечения [1025, 1029].

При болезни Пейрони проводятся три основных типа операций: i) по укорочению белочной оболочки; ii) по удлинению белочной оболочки и iii) установка пенильных протезов с или без дополнительного выпрямления полового члена при наличии сопутствующей ЭД и резидуального искривления [1030, 1031].

Операции по укорочению белочной оболочки приводят к выпрямлению полового члена за счет укорочения более длинной выпуклой стороны полового члена. Операции по удлинению белочной оболочки проводятся на вогнутой стороне после рассечения или частичного иссечения бляшки и закрытия дефекта трансплантатом. Хотя в клинической практике операции по удлинению в редких случаях позволяют увеличить длину полового члена на длительное время, их цель заключа-

ется в минимизации укорочения, связанного с пликацией белочной оболочки, а также коррекция сложной деформации. В клинической практике удлинение белочной оболочки часто проводится в комбинации с пликацией или укорочением на противоположной стороне для коррекции резидуального искривления [1032]. Наконец, пациентам с болезнью Пейрони и ЭД при неэффективности медикаментозной терапии показана имплантация пенильных протезов с коррекцией искривления, включая дополнительные методики (моделирование, пликация или рассечение/иссечение с замещением дефекта белочной оболочки).

При всех типах операций стандартным подходом является ретракция кожи полового члена с обрезанием (как способ профилактики послеоперационного фимоза), хотя описаны различные модификации. Только в одном исследовании показано, что обрезание требуется не во всех случаях (например, при нормальном состоянии крайней плоти до операции) [1033]. Описаны техники без ретракции кожи полового члена с целью профилактики ишемии и лимфатических осложнений после обрезания подвенечным доступом [1034, 1035].

К настоящему времени не описано стандартизированных опросников для оценки хирургических результатов. В литературе практически нет хорошо спланированных проспективных исследований, а опубликованные результаты имеют низкий уровень доказательности. Большинство данных получены в ретроспективных, несравнительных и нерандомизированных исследованиях или на основе мнения экспертов [934, 1036]. По этой причине необходимо с осторожностью оценивать результаты хирургического лечения.

8.2.3.2.1. Операции по укорочению белочной оболочки

Данные операции показаны пациентам с хорошей эректильной функцией, достаточной длиной полового члена, без сложных деформаций (по типу «песочных часов» или винта с сужением) и искривления тяжелой степени. Описаны различные методики, которые можно классифицировать как эксцизионные, инцизионные и пликацию.

В 1965 г. Несбит впервые описал эллипсовидное иссечение белочной оболочки на уровне неэластического сегмента кавернозных тел при врожденном искривлении полового члена [1037]. Позднее эта операция стала эффективным методом лечения болезни Пейрони [1038]. Методика заключается в выполнении эллипсовидных разрезов белочной оболочки длиной 5–10 мм или около 1 мм на каждые 10° искривления. Операция Несбита дает прекрасные ближайшие и отдаленные результаты [1039–1043]. В нерандомизированных исследованиях описано несколько модификаций операции Несбита (частичное иссечение белочной оболочки вместо классической краевой резекции; обратный U-образный разрез) с сопоставимыми результатами [1044–1048].

С другой стороны, операция Yachia основана на принципиально иной концепции, а именно на технике Хайнеке–Микулича. Несколько продольных разрезов белочной оболочки ушиваются в поперечном направлении для укорочения выпуклой стороны полового члена. Эта техника, впервые описанная Lemberger в 1984 г., была популяризирована Yachia в 1990 г., который описал серию из 10 пациентов [1049–1054].

Методики пликации технически проще. Они заключаются в выполнении одной или нескольких пликаций без рассечения или иссечения белочной оболочки с целью снижения риска повреждения веноокклюзивного механизма [945, 1055–1071]. Другая модификация, известная как метод «16 точек», основана на пликации белочной оболочки по технике Essed–Schroeder в два ряда по 8 точек, с большим или меньшим натяжением в зависимости от степени искривления [1048, 1072–1074]. Нерассасывающиеся швы позволяют снизить риск рецидива искривления (мнение рабочей группы). Рассечение/иссечение белочной оболочки дают сопоставимые результаты и удовлетворенность.

После укорочения белочной оболочки более чем у 85% больных достигается полное выпрямление полового члена. В редких случаях наблюдается рецидив искривления и снижение чувствительности (около 10%) с минимальным риском развития ЭД. Укорочение полового члена остается самым частым осложнением данных операций. Примерно у 22–69% пациентов укорочение не превышает 1–1,5 см, редко приводя к сексуальной дисфункции. Больные часто описывают более выраженное уменьшение длины полового члена, чем это есть на самом деле. Именно поэтому рекомендуется измерять и фиксировать длину полового члена до и после операции по выпрямлению полового члена, вне зависимости от используемой техники (табл. 30).

Как указано выше, в ретроспективных исследованиях описано множество методик с небольшими модификациями. В большинстве случаев не проводилось сравнения разных операций, и уровень доказательности не позволяет рекомендовать какую-либо из методик.

Таблица 30. Результаты несравнительных исследований по укорочению белочной оболочки при болезни Пейрони

	Операции по укорочению белочной оболочки				
	Несбита	**Модифицированная техника Несбита**	**Yachia**	**Техника «16 точек»/ модификация**	**Простая пликация**
Число пациентов/ исследований	652/4	387/5	150/6	285/5	1068/18
Выраженное укорочение полового члена (%)*†	8,7% (5–39)	3,2% (0–13)	3,5% (0–10)	5,9% (0–6)	8,9% (0–55)
Укорочение полового члена любой степени (%)*	21,8% (9–39)	58,1% (23–74)	69% (47–97)	44,6% (40–52)	33,4% (0–90)
Выпрямление полового члена (%)*	88,5% (86–100)	97,6% (92–100)	95,5% (93–100)	96,9% (95–100)	94,7% (85–100)
Развитие ЭД после операции (%)*	6,9% (0–17)	3% (0–13)	9,6% (0–13)	3,8% (0–13)	8,1% (0–38)
Гипестезия полового члена (%)*	11,8% (2–60)	5,6% (0–31)	1% (0–3)	8,2% (6–13)	9% (0–47)
Общая удовлетворенность	83,5% (76–88)	95,4% (87–100)	86,8% (78–100)	94% (86–100)	86,4% (52–100)
Наблюдение (месяцы)*	(69–84)	(19–42)	(10–24)	(18–71)	(12–141)

** Данные представлены в виде средней взвешенной.*
† Определяется как искривление > 30°. В скобках указан диапазон.

8.2.3.2.2. Операции по удлинению белочной оболочки

Данные операции предпочтительны у пациентов с сильным укорочением полового члена, выраженным искривлением и/или сложными деформациями (по типу песочных часов или винта), но без исходной ЭД. Выраженным считается искривление более 60°. Хотя не проводилось исследований по валидации данного показателя, его можно использовать для консультирования пациентов и планирования операций. Остается противоречивым, что данный порог позволяет прогнозировать результаты лечения (консенсус рабочей группы). Операции по удлинению белочной оболочки включают разрез по короткой (вогнутой) стороне полового члена для увеличения длины на этой стороне с созданием дефекта белочной оболочки, который закрывается трансплантатом. Полное удаление или иссечение бляшки коррелирует с высокой частотой ЭД из-за развития венозной утечки, но в случае выраженной кальцификации частичное иссечение считается допустимым [1075, 1076]. Необходимо информировать пациентов без ЭД о значительном риске ее развития (до 50%) [1028].

С 1974 г., когда опубликовано первое исследование по использованию кожного трансплантата, предложены различные материалы. Идеальный трансплантат должен быть устойчивым к растяжению, гибким (но не слишком сильно, чтобы избежать мешковидных расширений) и экономически целесообразным. Его должно быть удобно фиксировать и проводить с ним манипуляции. Кроме того, операция должна быть малотравматичной, особенно при использовании аутологичных трансплантатов. К сожалению, идеальный материал для пластики к настоящему времени не найден. Кроме того, в исследованиях не сравнивали различные типы трансплантатов и биоматериалов. Большинство работ представлены одноцентровыми ретроспективными исследованиями, поэтому нельзя рекомендовать какой-либо один трансплантат [1078]. Кроме того, частота ЭД после пластических операций может достигать 50%. Наличие ЭД

до операции, использование более крупных трансплантатов, возраст старше 60 лет и вентральное искривление считаются плохими прогностическими факторами функциональных результатов [1031]. Хотя риск укорочения полового члена ниже, чем при операции Несбита, Yachia или других методах пликации, необходимо информировать об этом пациентов [1030]. После операции часто развивается гипестезия полового члена (3–52%), поскольку при дорзальном искривлении в большинстве случаев повреждаются СНП. По данным проспективного исследования, потеря чувствительности любой степени в течение недели наблюдалась у 21%, месяца – у 21%, 6 месяцев – 8%, 12 месяцев – 3% пациентов [1029, 1079–1082]. Использование геометрических принципов, предложенных Egydio, позволяет точно определить направление рассечения, а также форму и размер дефекта для пластики [1083].

Трансплантаты при болезни Пейрони можно классифицировать на 4 типа (табл. 31) [935]:

- аутологичные трансплантаты от самого пациента. Включают дерму, вену, височную фасцию, широкую фасцию, влагалищную оболочку, белочную оболочку и слизистую щеки;
- аллографты забирают от трупного донора. К ним относят перикард, широкую фасцию и твердую мозговую оболочку;
- ксенографты: забирают из различных тканей животных, включая бычий перикард, подслизистый слой кишечника свиньи, бычью и свиную дерму и TachoSil® (матрикс конского коллагена);
- синтетические трансплантаты: Dacron® и Gore-Tex®.

Все аутологичные трансплантаты имеют неудобства, связанные с осложнениями при заборе. При использовании кожных трансплантатов часто развивается веноокклюзивная ЭД (20%) из-за отсутствия растяжимости, поэтому они не используются в современных исследованиях [1077, 1078, 1084–1094]. Венозные трансплантаты теоретически позволяют сохранить контакт с эндотелием при фиксации к кавернозной ткани.

Чаще всего используется большая подкожная вена [1095–1110]. В ряде случаев при обширных дефектах белочной оболочки может потребоваться более одного разреза. Белочная оболочка имеет прекрасные гистологические свойства, но также и некоторые ограничения: максимальный размер, риск ослабления структур полового члена и усложнение последующих операций (имплантация пенильных протезов) [1111–1113]. Влагалищную оболочку легко выделять, и она практически не уменьшается в размере из-за низких метаболических требований. Для повышения эффективности можно использовать сосудистый лоскут [1114–1118]. Недавно описаны хорошие ближайшие результаты при использовании слизистой щеки, поскольку фиксация подслизистого слоя на кавернозных телах способствует питанию трансплантата и быстрому приживлению [1119–1125].

Трупная твердая мозговая оболочка больше не рекомендуется из-за риска инфицирования [1081, 1126]. Трупный перикард (Tutoplast®) дает хорошие результаты, обеспечивает высокую прочность и эластичность/растяжение во всех направлениях на 30% [1029, 1076, 1090, 1127, 1128]. Трупная или аутологичная широкая или височная фасция биологически стабильны и обладают механической резистентностью [1129–1131].

В последние годы стали более популярными ксенографты. Подслизистый слой тонкой кишки (SIS, ксеногенный трансплантат на основе коллагена 1 типа, полученный из подслизистого слоя тонкой кишки свиней) стимулирует регенерацию тканей и поддерживает рост эндотелиальных клеток, что приводит к формированию структурно и функционально похожей ткани [1132–1141]. Как указано выше, перикард (в этом случае бычий) имеет хорошее сопротивление к тракции и адаптируемость, а также хорошо приживается [1080, 1110, 1142–1144]. Пластика коллагеновой губкой (TachoSil®) дает несколько преимуществ, включая уменьшение времени операции, простую хирургическую технику и дополнительный гемостатический эффект [1079, 1145–1149].

Обычно рекомендуется избегать синтетических трансплантатов, включая полиэстер (Dacron®) и политетрафторэтилен (Gore-Tex®), из-за повышенного риска инфицирования, вторичного воспаления, приводящего к фиброзу, контрактуры трансплантата и возможных аллергических реакций [1052, 1150–1153].

Ряд авторов рекомендуют проводить послеоперационную реабилитацию полового члена для улучшения функциональных результатов. В ряде исследований описана вакуумная и тракционная терапия для профилактики потери длины полового члена до 1,5 см [1154]. Кроме того, ежедневный прием на ночь ингибиторов ФДЭ-5 позволяет усилить ночные эрекции, кровоснабжение трансплантата и минимизировать развитие ЭД [1155]. После заживления раны рекомендуется проводить массаж и растяжение полового члена.

Таблица 31. Результаты несравнительных исследований по удлинению белочной оболочки при болезни Пейрони [1029, 1052, 1076, 1077, 1079–1081, 1084–1149]

	Год публикации	Число пациентов/ исследований	Эффективность (%)*	Выпрямление полового члена (%)*	Развитие ЭД (%)*	Наблюдение (месяцы)*
Аутологичные трансплантаты						
Дерма	1974–2019	718/12	81,2% (60–100)	59,9% (40–75)	20,5% (7–67)	6–180
Венозный трансплантат	1995–2019	690/17	85,6% (67–100)	32,7% (0–100)	14,8% (0–37)	12–120
Белочная оболочка	2000–2012	56/4	85,2% (75–90)	16,3% (13–18)	17,8% (0–24)	6–41
Влагалищная оболочка	1980–2016	76/5	86,2% (66–100)	32,2% (0–83)	9,6% (0–41)	12–60
Височная/ широкая фасция	1991–2004	24/2	100%	0%	0%	3–10
Слизистая щеки	2005–2016	137/7	94,1% (88–100)	15,2% (0–80)	5,3% (0–10)	12–45
Аллографты (трупные)						
Перикард	2001–2011	190/5	93,1% (56–100)	23,1% (0–33)	37,8% (30–63)	6–58
Широкая фасция	2006	14/1	78,6%	28,6%	7,1%	31
Твердая мозговая оболочка	1988–2002	57/2	87,5%	30%	17,4% (15–23)	42–66
Ксенографты						
Подслизистый слой кишечника свиньи	2007–2018	429/10	83,9% (54–91)	19,6% (0–66)	21,9% (7–54)	9–75
Бычий перикард	2002–2016	284/5	88,7% (81–100)	4,3% (0–41)	24,8% (0–50)	14–67
Бычья дерма	2016	28/1	93%	0%	25%	32
TachoSil®	2002–2018	477/6	93,1%	10,9% (0–93)	10,6% (0–21)	0–63

** Данные представлены в виде средней взвешенной. В скобках указан диапазон.*

Результаты различных методов хирургического лечения представлены в табл. 30 и 31. Необходимо подчеркнуть, что к настоящему времени не проводилось рандомизированных контролируемых исследований, в которых бы оценивали хирургическое лечение болезни Пейрони. Операции по удлинению белочной оболочки связаны с высоким риском ЭД [943]. Рецидив искривления происходит при проведении операции до стабилизации заболевания, реактивации болезни Пейрони после фазы стабилизации, использовании рассасывающихся швов (например, викрила), которые теряют свою силу до развития фиброза, позволяющего удерживать ткани. В связи с этим рекомендуется использовать только нерассасывающиеся или медленно рассасывающиеся швы (например, PDS). Поскольку при нерассассывающихся швах необходимо укрывать узлы во избежание проблемного раздражения кожи полового члена, эта проблема решается при использовании медленно рассасывающихся швов (например, PDS) [1039]. Любая хирургическая операция, при которой проводится мобилизация дорзального СНП, может осложниться снижением чувствительности полового члена, что обычно связано с нейропраксией из-за повреждения сенсорных дорзальных нервов. Это осложнение встречается, как правило, при коррекции самой часто встречающейся дорзальной деформации с удлинением белочной оболочки (пластикой) либо при пластике более редкого вентрального искривления [1030].

8.2.3.2.3. Имплантация пенильных протезов

К имплантации пенильных протезов обычно приступают при лечении болезни Пейрони у мужчин с ЭД, особенно при отсутствии эффекта от ингибиторов ФДЭ-5 или интракавернозных инъекций

[943]. Хотя надувные протезы считаются более эффективными в общей популяции пациентов с ЭД, показатели удовлетворенности при установке полужестких протезов сопоставимы [943, 1156, 1157]. По данным литературы, разные виды протезов не отличаются по эффективности [1158]. Хирург может и должен рекомендовать оптимальный тип протеза, но окончательный выбор остается за пациентом [1159].

У большинства пациентов с искривлением легкой и средней степени простая имплантация цилиндрических протезов дает прекрасные результаты [1158, 1160]. При остаточном искривлении < 30° дальнейшая коррекция не рекомендуется, поскольку протезы будут выступать в роли экстендеров, что приведет к полному выпрямлению полового члена в течение 6–9 месяцев. В случаях деформации > 30° методом первой линии является интраоперационное моделирование полового члена над максимально надутыми протезами (сгибаемыми вручную на противоположной от искривления стороне в течение 90 секунд; при этом часто появляется «хруст») [1161, 1162]. Если после этого маневра сохраняется искривление > 30°, следующим этапом необходимо выполнить разрез белочной оболочки с пластикой коллагеновой губкой (или без пластики при небольшом размере дефекта) или рассечь бляшку с пластикой белочкой оболочки [1163–1168]. При большом размере дефекта его необходимо закрывать с использованием различных материалов (описаны выше), что будет препятствовать выпячиванию и рецидиву деформации из-за рубцевания дефекта [1169].

Риск осложнений (инфекционных, механических поломок) не превышает показатели в общей популяции. Следует помнить о низком риске перфорации уретры (3%) у пациентов с «моделированием» полового члена над протезами [1161].

В отдельных случаях с запущенными формами болезни Пейрони, ЭД и выраженным укорочением полового члена рекомендуется проводить удлинение белочной оболочки с одновременной имплантацией протезов и восстановлением длины, например, по технике «скольжения» [1170]. Хотя данная техника не рекомендуется после описания некроза головки из-за одновременного выделения СНП и уретры, недавно описаны новые подходы, включая MoST (модифицированная техника скольжения), MUST (Multiple-Slit техника) или MIT (техника нескольких разрезов), но могут выполнять хирурги с большим опытом, работающие в высокоспециализированных центрах, после тщательного консультирования больного [1171–1173].

Хотя показатели удовлетворенности после установки пенильных протезов в общей популяции достаточно высокие, у пациентов с болезнью Пейрони они значительно ниже. Тем не менее после хирургического лечения снижается частота депрессии (с 19,3 до 10,9%) [1174]. Основная причина неудовлетворенности после имплантации протезов в общей популяции заключается в укорочении полового члена. По этой причине необходимо консультировать пациентов с болезнью Пейрони, что пенильные протезы не предназначены для восстановления длины полового члена [1174, 1175].

8.2.3.2.4. Резюме по данным литературы по хирургическому лечению искривления полового члена

Резюме по данным литературы	**УД**
Хирургическое лечение болезни Пейрони показано только пациентам со стабильной фазой и функциональными нарушениями	2b
У пациентов с сопутствующей ЭД при неэффективности медикаментозной терапии методом выбора является установка пенильных протезов с или без дополнительных маневров для выпрямления полового члена	2a
В остальных случаях при выборе операции по укорочению или удлинению белочной оболочки необходимо учитывать длину полового члена, ригидность эрекции, степень искривления, наличие сложных деформаций и выбор пациента	3

8.2.3.2.5. Рекомендации по хирургическому лечению искривления полового члена

Рекомендации	**СР**
Хирургическое лечение болезни Пейрони показано при стабилизации в течение не менее 3 месяцев (без болевого синдрома или прогрессирующего искривления) и обычно проводится через 12 месяцев после появления симптомов, если деформация мешает жить половой жизнью	Сильная
Перед операцией необходимо оценить длину полового члена, степень искривления, эректильную функцию (включая эффективность фармакотерапии при ЭД) и ожидания пациента	Сильная

Операции по укорочению белочной оболочки считаются методом первой линии при врожденном искривлении полового члена и болезни Пейрони у пациентов с достаточной длиной и ригидностью полового члена, небольшим искривлением и отсутствием специфических деформаций (по типу «песочных часов», винта). Тип операции зависит от предпочтений хирурга и пациента, поскольку не показано превосходства какого-либо из методов	Сильная
Пластика с использованием трансплантата является предпочтительным методом у пациентов с нормальной эрекцией, недостаточной длиной полового члена, тяжелым искривлением и наличием специфических деформаций (по типу «песочных часов», винта). Тип трансплантата зависит от предпочтений хирурга и пациента, поскольку не показано превосходства какого-либо из материалов	Слабая
Необходимо с осторожностью применять технику скольжения, поскольку она связана с высоким риском осложнений, несущих серьезные последствия (например, некроз головки)	Сильная
При реконструктивных операциях по поводу болезни Пейрони не следует использовать синтетические трансплантаты	Сильная
Имплантация пенильных протезов с дополнительными маневрами (моделирование, пликация, рассечение или иссечение бляшки с пластикой трансплантатом) показано пациентам с болезнью Пейрони и ЭД при неэффективности фармакотерапии	Сильная

8.2.2.3. Лечебный алгоритм

Как указано выше, в активной фазе заболевания большинство методов лечения носят экспериментальный характер или имеют низкий уровень доказательности. При болевом синдроме показаны НУВТ, тадалафил и НПВС. В случае искривления или укорочения хорошую эффективность имеет тракционная терапия.

При стабилизации заболевания показаны инъекции в бляшку (преимущественно клостридиальных коллагеназ) или хирургическое лечение.

Инъекции в бляшку позволяют уменьшить показания к операции или изменить технику, но только после тщательного информирования пациента, включая обсуждение экономической целесообразности.

Выбор оптимального метода хирургической коррекции искривления полового члена зависит от предоперационной оценки длины, степени искривления и состояния эректильной функции. При отсутствии сложной деформации и небольшом искривлении методом выбора остаются операции по укорочению белочной оболочки. Обычно такие показания имеются у больных с врожденным искривлением полового члена. При тяжелом искривлении или сложной деформации (по типу «песочных часов», винта), а также значительном укорочении полового члена у больных с хорошей эректильной функцией (в особенности без лекарственной терапии) показаны операции по удлинению белочной оболочки с использованием вышеописанных трансплантатов. При наличии ЭД и отсутствии эффекта от фармакотерапии оптимальным вариантом считается имплантация надувных пенильных протезов с или без коррекции искривления полового члена (моделирование, пликация, рассечение или иссечение бляшки с пластикой трансплантатом). Алгоритм лечения представлен на рис. 11.

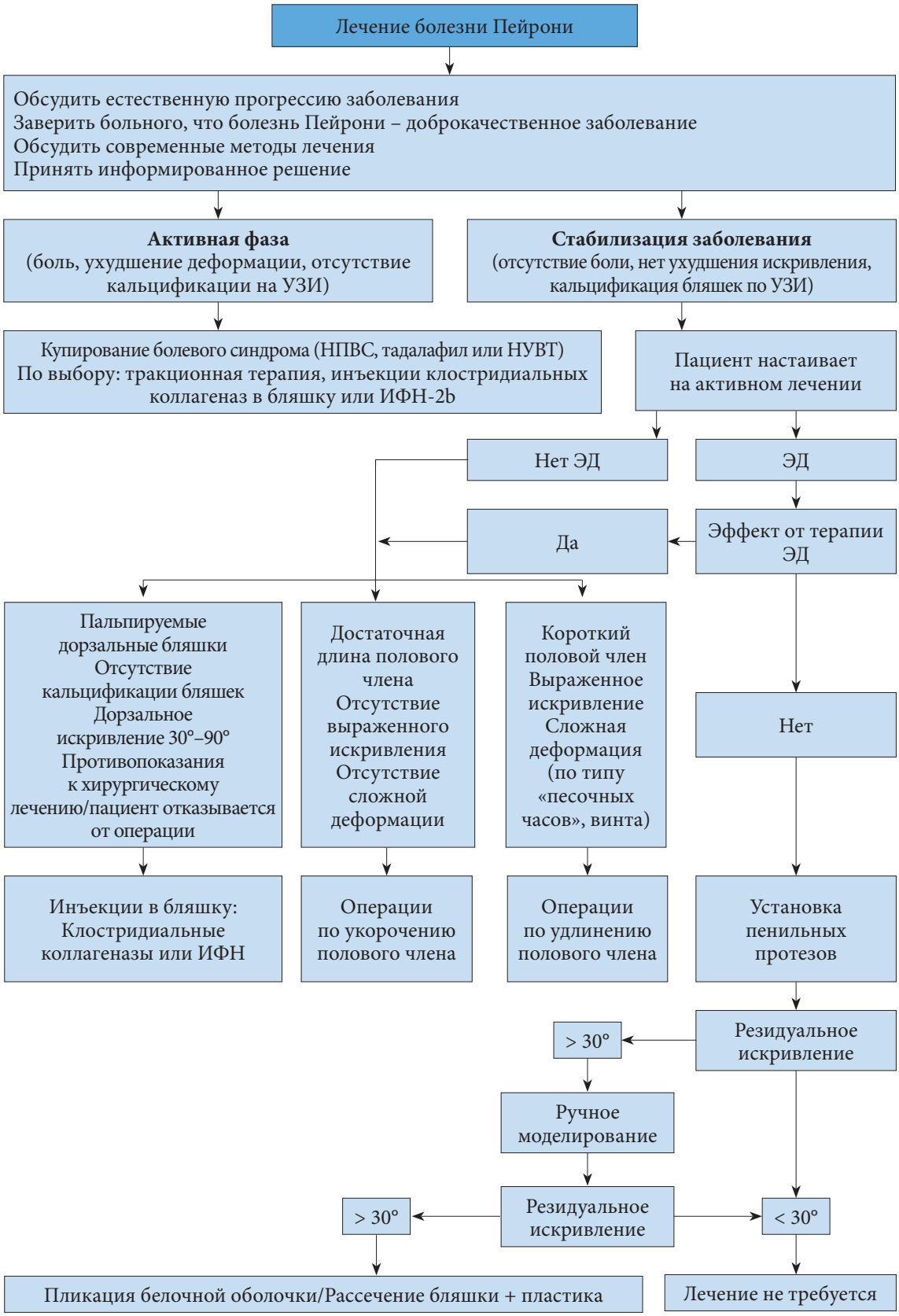


Рис. 11. Алгоритм лечения болезни Пейрони

9. Мужское бесплодие

9.1. Определение и классификация

Под бесплодием понимается отсутствие наступления беременности у женщины в сексуально активной паре, не использующей противозачаточные средства, в течение 1 года и более [1176]. Под первичным бесплодием понимают пару, в которой никогда не было детей и беременность не наступает в течение 12 последовательных месяцев регулярной половой жизни без использования методов контрацепции. Вторичное бесплодие диагностируется, если у пары была как минимум одна беременность.

9.2. Эпидемиология/этиология/патогенез/факторы риска

9.2.1. Введение

Примерно у 15% сексуально активных пар не наступает беременность в течение 1 года, что заставляет их обращаться за медицинской помощью. Каждая 8-я пара сталкивается с трудностями при попытке зачать первого ребенка, каждая 6-я пара – при попытке зачать последующего. Около 3% женщин остаются бездетными, а 6% уже рожавших женщин не способны иметь столько детей, сколько они хотят [1177]. У половины (50%) бездетных пар выявляется мужской фактор, проявляющийся отклонениями в параметрах эякулята [1176]. По этой причине всем мужчинам в бесплодных парах необходимо проходить обследование у уролога, специализирующегося по репродуктивному здоровью.

Фертильность мужчин может снижаться в результате следующих факторов [1176]:

- врожденные или приобретенные аномалии мочеполовых органов;
- злокачественные опухоли;
- инфекции мочеполовой системы;
- повышение температуры в мошонке (например, вследствие варикоцеле);
- эндокринные нарушения;
- генетические отклонения;
- иммунологические факторы.

В 30–40% не удается выявить причинный фактор мужского бесплодия (идиопатическое бесплодие). У таких пациентов в анамнезе нет заболеваний, влияющих на фертильность, изменений при физикальном исследовании или гормональных, генетических и биохимических отклонений. При этом в анализе эякулята могут выявляться патологические изменения (см. раздел 9.3.2). С другой стороны, необъяснимое мужское бесплодие определяется как бесплодие с неизвестной этиологией при отсутствии изменений в параметрах эякулята. Идиопатическое мужское бесплодие может быть вызвано ранее не выявляемыми факторами, включая гормональные нарушения, возникающие вследствие загрязнения окружающей среды, накопления активных форм кислорода (АФК) и повреждения ДНК сперматозоидов, генетических и эпигенетических отклонений [1178].

Возраст мужчины является одним из основных факторов риска, связанных с прогрессирующим повышением распространенности мужского бесплодия [1179–1182]. В таблице 32 представлены основные факторы, связанные с мужским бесплодием.

Таблица 32. Факторы, связанные с мужским бесплодием, и их процентное распределение у 10 469 пациентов [1183]

Диагноз	**Неотобранные пациенты (n = 12 945)**	**Пациенты с азооспермией (n = 1446)**
Все	100%	11,2%
Бесплодие, связанное с известной (предполагаемой) причиной	42,6%	42,6%
Крипторхизм	8,4	17,2
Варикоцеле	14,8	10,9
Антиспермальные антитела	3,9	-
Опухоли яичка	1,2	2,8
Другие причины	5,0	1,2
Идиопатическое бесплодие	30,0	13,3
Гипогонадизм	10,1	16,4
Синдром Клайнфельтера (47,XXY)	2,6	13,7
XX у мужчин	0,1	0,6

Первичный гипогонадизм неизвестной этиологии	2,3	0,8
Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм	1,6	1,9
Синдром Каллмана	0,3	0,5
ИГГ	0,4	0,4
Резидульные изменения после операций на гипофизе	< 0,1	0,3
Возрастной гипогонадизм	2,2	-
Конституциональная задержка пубертатного развития	1,4	-
Другие причины	0,8	0,8
Общие/системные заболевания	2,2	0,5
Криоконсервация при злокачественных заболеваниях	7,8	12,5
Опухоли яичка	5,0	4,3
Лимфома	1,5	4,6
Лейкемия	0,7	2,2
Саркома	0,6	0,9
Нарушение эрекции/эякуляции	2,4	-
Обструкция	2,2	10,3
Вазэктомия	0,9	5,3
Муковисцидоз (врожденное отсутствие семявыносящих протоков)	0,5	3,1
Другие причины	0,8	1,9

9.2.2. Рекомендации по эпидемиологии и этиологии

Рекомендации	**СР**
Для определения причины бесплодия необходимо проводить одновременное обследование обоих партнеров	Сильная
Уролог должен обследовать каждого мужчину с бесплодием, включая пациентов с изменениями эякулята, на предмет патологии органов мочеполовой системы	Сильная

9.3. Диагностика

Необходимо проводить тщательное обследование мужчины, включая медицинский и репродуктивный анамнез, физикальное исследование, уровень гормонов и спермограмму, в строгом соответствии с референтными показателями Всемирной организации здравоохранения по параметрам эякулята [1184]. Другие исследования (генетические анализы и методы визуализации) могут потребоваться в зависимости от клинических проявлений и параметров эякулята.

9.3.1. Медицинский/репродуктивный анамнез и физикальное исследование

9.3.1.1. Медицинский и репродуктивный анамнез

При сборе анамнеза необходимо оценивать факторы риска и особенности поведения, которые могут влиять на фертильность мужчины, включая образ жизни, семейный анамнез (в том числе рак яичка), сопутствующую патологию (например, системные заболевания, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром, рак яичка и т.д.), мочеполовые инфекции (в том числе ИППП), операции на яичках в анамнезе и воздействие гонадотоксинов.

К типичным находкам при сборе анамнеза и физикальном исследовании пациентов с тестикулярной недостаточностью относят:

- крипторхизм (одно- и двусторонний);
- перекрут и травму яичка;
- инфекции мочеполовой системы;
- действие токсинов окружающей среды;
- действие гонадотоксичных лекарственных препаратов (анаболики, химиотерапевтические препараты);
- действие облучения или цитотоксических препаратов.

9.3.1.2. Физикальное исследование

При обследовании каждого пациента с бесплодием обязательно проводится тщательное физикальное исследование, включая оценку вторичных половых признаков. Необходимо определять размер, текстуру и консистенцию яичек. В клинической практике объем яичек оценивают с помощью орхи-

дометра Прадера [1185]; однако данный метод может завышать объем по сравнению с УЗИ [1186]. К настоящему времени не представлено референтных показателей по объему яичка, измеренному с помощью орхидометра, из-за различий в изучаемой популяции (географическая область, питание, этническая принадлежность и факторы окружающей среды) [1185–1187]. Средний объем яичка при измерении орхидометром в общей популяции в Европе составляет 20,0 ± 5,0 см^3 [1185], а у пациентов с бесплодием – 18,0 ± 5,0 см^3 [1185, 1188, 1189]. При осмотре следует определять наличие семявыносящих протоков, варикоцеле и тургор придатков яичка. Также необходимо исключать пальпируемые аномалии яичка, придатка и семявыносящих протоков и оценивать другие изменения, включая заболевания полового члена (фимоз, короткую уздечку, фиброзные узелки, эписпадию, гипоспадию и т.д.), изменение характера роста волос и гинекомастию.

Типичные изменения для тестикулярной дисфункции, выявляемые при физикальном исследовании пациента:

- изменения вторичных половых признаков;
- изменение объема и/или консистенции яичек;
- образования яичка (подозрение на злокачественную опухоль);
- отсутствие яичка (с одной или двух сторон);
- гинекомастия;
- варикоцеле.

9.3.2. Анализ эякулята

При наличии в анализе эякулята отклонений от нормы показано тщательное андрологическое обследование (табл. 33). Определение лечебной тактики зависит от результатов спермограммы, поэтому необходимо, чтобы лабораторное обследование было стандартизированным. Показатели эякулята стандартизированы ВОЗ и приводятся в публикациях ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека (5-е издание) [1190]. Достигнут консенсус о том, что современная сперматология должна следовать данным рекомендациям. По результатам исследований становится очевидным, что могут потребоваться более сложные анализы, чем спермограмма, особенно при обследовании пары с привычным невынашиванием после естественного оплодотворения или использования ВРТ и у мужчин с необъяснимым бесплодием. В таких случаях может определяться повреждение ДНК, которое приводит к невынашиванию [1178] (см. ниже).

Таблица 33. Нижняя граница показателей эякулята (5-й центиль и 95%-ный доверительный интервал)

Критерии ВОЗ, 2010	**Нижняя граница показателя (диапазон)**
Объем эякулята, мл	1,5 (1,4–1,7)
Общее число сперматозоидов (10^6/эякулят)	39 (33–46)
Концентрация сперматозоидов (10^6/эякулят)	15 (12–16)
Общая подвижность (поступательные и непоступательные движения, %)	40 (38–42)
Сперматозоиды с поступательным движением, %	32 (31–34)
Жизнеспособность (количество живых сперматозоидов, %)	58 (55–63)
Морфология – нормальные формы, %	4 (3,0–4,0)
Другие пороговые значения, определенные консенсусом	
pH	> 7,2
Пероксидаз-положительные лейкоциты (10^6/мл)	< 1,0
Исследования по выбору	
MAR-тест – подвижные сперматозоиды, покрытые антителами, %	*< 50*
Тест на иммуногенность подвижных сперматозоидов с адгезированными частицами, %	*< 50*
Содержание цинка в эякуляте, нмоль/эякулят	*≥ 2,4*
Содержание фруктозы в эякуляте, нмоль/эякулят	*≥ 13*
Содержание нейтральной α-глюкозидазы в эякуляте, мЕД/эякулят	*≤ 20*

MAR-тест – смешанная антиглобулиновая реакция.

Если показатели эякулята находятся в пределах нормативных показателей по критериям ВОЗ, достаточно выполнения одного теста. Если имеются отклонения от нормы по крайней мере в двух анализах, показано дальнейшее андрологическое обследование. При описании отклонений от нормативных показателей эякулята важно различать следующие понятия:

- олигозооспермия: < 15 млн сперматозоидов в 1 мл;
- астенозооспермия: < 32% подвижных сперматозоидов;
- тератозооспермия: < 4% сперматозоидов нормальной формы.

Довольно часто встречаются вместе все три изменения (олигоастенотератозооспермия (ОАТ-синдром)). При выраженном ОАТ-синдроме (< 5 млн сперматозоидов/мл) и азооспермии часто выявляется обструкция семенных путей, а также генетические нарушения [1191]. В таких случаях требуется полная оценка гормонального профиля для проведения более точной дифференциальной диагностики.

При азооспермии эякулят может иметь нормальный объем, но после центрифугирования сперматозоиды не определяются. Рекомендованный метод включает центрифугирование эякулята со скоростью 3000 об/мин в течение 15 минут с микроскопическим исследованием сгустка с помощью оптики «фазового контраста» при увеличении в 200 раз. После этого проводится окрашивание и повторное микроскопическое исследование [1190]. Такой метод позволяет выявить даже небольшое количество сперматозоидов, которые теоретически можно использовать для интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ), чтобы не прибегать к хирургическому выделению сперматозоидов.

9.3.3. Определение индекса фрагментации ДНК сперматозоидов

Спермограмма представляет собой описательный анализ, который не всегда позволяет дифференцировать мужчин с сохраненной фертильностью и бесплодием. Очевидно, что у пациентов с бесплодием может развиваться повреждение ДНК сперматозоидов. Фрагментация ДНК сперматозоидов (ФДС) или накопление одно- и двухнитевых разрывов ДНК представляет собой частое явление, и повышение уровня ФДС снижает вероятность естественного оплодотворения. Повреждение ДНК чаще выявляется у мужчин с бесплодием. ФДС является важным фактором, обусловливающим мужское бесплодие, а также снижение показателей ВРТ [1192, 1193], включая нарушение развития эмбриона [1192], невынашивание, привычное невынашивание [1192, 1194] и аномалии развития у детей [1192]. Повреждению ДНК сперматозоидов способствуют различные факторы, включая гормональные нарушения, варикоцеле, хроническую инфекцию и факторы образа жизни (курение) [1193].

Описаны различные методы оценки ФДС, однако они не позволяют достоверно прогнозировать результаты ВРТ и сохраняются противоречия, следует ли их рекомендовать в рутинной клинической практике [1193, 1195]. Методы TUNEL (основан на связывании 3'-OH концевого фрагмента, образовавшегося при разрыве ДНК, с мечеными молекулами дезоксиуридина трифосфата под действием фермента терминальной дезоксинуклеотидтрансферазы) и ДНК-комет (COMET) позволяют напрямую определить повреждение ДНК. Напротив, исследование структуры хроматина сперматозоидов (SCSA) и дисперсии хроматина сперматозоидов (SCD) представляют собой непрямые анализы фрагментации ДНК. SCSA является наиболее изученным и одним из самых часто применяемых методов [1196, 1197], в котором количество клеток с повреждением ДНК представлено в виде индекса ФДС (%) [1198]. Высокая степень окрашивания ДНК позволяет оценить пропорцию незрелых сперматозоидов с нарушением замены гистонов протаминами [1199]. Порог индекса ФДС в 30% связан со снижением частоты наступления беременности при естественном оплодотворении или внутриматочной инсеминации (ВМИ) [1197]. Кроме того, индекс ФДС выше 50% связан с неблагоприятными исходами ЭКО. Недавно показано значение среднего показателя COMET и пропорции сперматозоидов с высоким или низким повреждением ДНК в диагностике мужского бесплодия в качестве дополнительной дискриминирующей информации для прогнозирования рождения живых детей после ЭКО и ИКСИ [1193].

В тестикулярных сперматозоидах индекс ФДС ниже, чем в эякулированных сперматозоидах [1200]. Парам с повышенным уровнем ФДС показаны TESE и ИКСИ. Такой подход называется TESE-ИКСИ, однако может быть неэффективным, если его применять в общей популяции мужчин с бесплодием без определения индекса ФДС [1197, 1200]. Необходимо провести дальнейшие исследования, чтобы рекомендовать данный подход в рутинной клинической практике [1200].

9.3.4. Определение уровня гормонов

У мужчин с тестикулярной недостаточностью, как правило, определяется гипергонадотропный (первичный) гипогонадизм (высокий уровень ФСГ и ЛГ, иногда в сочетании с низким уровнем

тестостерона). Уровень ФСГ коррелирует с числом сперматогоний [1201]. При отсутствии сперматогоний или значительном снижении их числа уровень ФСГ обычно повышен. При нормальном числе сперматогоний и полной остановке сперматогенеза на стадии сперматоцитов или сперматид уровень ФСГ находится в пределах нормальных значений [1201]. У пациентов, которым проводится TESE, уровень ФСГ не позволяет точно прогнозировать состояние сперматогенеза, поскольку при остановке сперматогенеза может определяться нормальный уровень ФСГ и объем яичка [1202, 1203]. Кроме того, у мужчин с необструктивной азооспермией (НОА) и высоким уровнем ФСГ могут определяться очаговые зоны сперматогенеза при TESE или микрохирургической биопсии яичка (микро-TESE) [1203].

9.3.5. Генетическое тестирование

Урологи, практикующие в сфере репродуктивной андрологии, должны понимать генетические аномалии, связанные с мужским бесплодием, чтобы они могли давать рекомендации парам, обратившимся по поводу бесплодия. Мужчинам с очень низким числом сперматозоидов можно предоставить шанс отцовства с помощью ЭКО или ИКСИ. В случае азооспермии показано выделение сперматозоидов из яичка. У мужчин с бесплодием в сперматозоидах чаще обнаруживаются анеуплоидия, структурные хромосомные аномалии и повреждение ДНК, что связано с риском передачи генетических изменений потомству. Современная рутинная клиническая практика основана на скрининге геномной ДНК из периферической крови, однако также проводится скрининг хромосомных аномалий в сперматозоидах (анэуплоидии), который рекомендуется в отдельных случаях (например, при привычном невынашивании) [34].

9.3.5.1. Хромосомные аномалии

Хромосомные аномалии могут быть связаны как с изменением числа (например, трисомия), так и структуры хромосом (например, инверсии или транслокации). По данным объединенного анализа 11 исследований, включавших 9766 мужчин с бесплодием, частота хромосомных аномалий составила 5,8% [1207]. Изменения в половой хромосоме встречались у 4,2%, а отклонения в аутосомных хромосомах – у 1,5% бесплодных мужчин. Для сравнения: по данным трех крупных исследований, частота отклонений среди 94 465 новорожденных младенцев мужского пола составила 0,38%, из которых у 131 (0,14%) были изменения в половых хромосомах и у 232 – в аутосомных хромосомах (0,25%) [1207]. Чем более выражена тестикулярная недостаточность, тем выше частота хромосомных аномалий. У пациентов с числом сперматозоидов < 5 млн/мл риск отклонений в аутосомных хромосомах преимущественно структурного характера в 10 раз выше (4%) по сравнению с общей популяцией [1208, 1209]. У мужчин с НОА наблюдается самый высокий риск хромосомных аберраций, особенно аномалий половых хромосом (например, синдрома Клайнфельтера) [1210, 1211].

На основании встречаемости хромосомных аберраций у пациентов с различной концентрацией сперматозоидов рекомендуется проводить кариотипирование мужчинам с азооспермией или олигозооспермией (число сперматозоидов < 10 млн/мл) [1209]. При внешней валидации данного показателя получена относительно низкая чувствительность, специфичность и дискриминационная способность (80, 37 и 59% соответственно) [1212]. В этом контексте разработана новая номограмма с порогом вероятности 2%, которая позволяет проводить более точную оценку изменений кариотипа [1212]. Тем не менее порог в 10 млн/мл сохранит свое клиническое значение, пока не будут проведены исследования экономической целесообразности с оценкой затрат из-за нежелательных исходов, связанных с хромосомными отклонениями (невынашивание и дети с врожденными аномалиями) [1213]. При наличии семейного анамнеза привычного невынашивания, аномалий развития или задержки умственного развития рекомендовано проводить анализ кариотипа вне зависимости от концентрации сперматозоидов.

9.3.5.1.1. Аномалии половых хромосом (синдром Клайнфельтера и его варианты (47,XXY; 46,XY/47,XXY мозаицизм))

Синдром Клайнфельтера является самой частой патологией половых хромосом [1214]. У взрослых мужчин с синдромом Клайнфельтера при осмотре выявляются маленькие плотные яички, а также симптомы первичного гипогонадизма. Фенотип обычно является конечным результатом комбинированного воздействия генетических, гормональных и возрастных факторов [15]. Он может варьировать от мужчин с нормальной вирилизацией до проявлений андрогенного дефицита. В подавляющем большинстве случаев бесплодие и уменьшение объема яичек являются единственными клиническими проявлениями. Функция клеток Лейдига при синдроме Клайнфельтера также зачастую нарушена, вследствие чего дефицит тестостерона встречается чаще, чем в общей популяции,

хотя редко наблюдается в перипубертатном периоде, который обычно протекает без особенностей [15, 1215]. В редких случаях симптомы и признаки гипогонадизма более выражены, наряду с врожденными аномалиями, включая проблемы с сердцем и почками [1216].

Наличие герминогенных клеток и продукция сперматозоидов у больных с синдромом Клайнфельтера варьирует и чаще встречается мозаицизм 46 XY/47 XXY. В исследованиях с использованием FISH-анализа (флуоресцентная гибридизация in situ (FISH – fluorescence in situ hybridization)) сперматозоидов показано, что частота нарушений в половой хромосоме и встречаемость анеуплоидии в аутосомных хромосомах (дизосмия 13, 18 и 21-й хромосом) связана с тяжестью хромосомной патологии плода, зачатого с использованием ИКСИ [1217]. Сперматозоиды 24,XY при синдроме Клайнфельтера образуются у 0,9–7% мужчин с мозаицизмом [1218, 1219] и 1,36–25% мужчин с соматическим кариотипом 47,XXY [1220–1223]. Пациентам с азооспермией в качестве метода лечения следует предлагать TESE или микро-TESE, поскольку сперматозоиды можно выделить в 50% случаев [1224, 1225]. Появляются данные о том, что TESE или микро-TESE более эффективны у пациентов молодого возраста [1210, 1226].

В различных исследованиях описано рождение здоровых детей и одного ребенка с кариотипом 47,XXY при использовании ИКСИ без предимплантационной генетической диагностики (ПГД) [1214]. Хотя к настоящему времени не описано различий в частоте анеуплоидии у детей после ИКСИ при наличии у отца синдрома Клайнфельтера, необходимо информировать пациентов с данным состоянием о возможных генетических аномалиях у детей.

Рекомендуется проводить регулярное наблюдение мужчин с синдромом Клайнфельтера, поскольку после решения вопросов фертильности им может потребоваться ЗГТ, если уровень тестостерона будет в пределах гипогонадного. Поскольку данный синдром связан с различными проблемами со здоровьем, показано периодическое наблюдение [16, 1227, 1228]. Например, у мужчин с синдромом Клайнфельтера повышен риск метаболических расстройств и ССЗ, включая венозную тромбоэмболию. Необходимо информировать пациентов о данном риске, особенно при назначении ЗГТ [1229]. Кроме того, при синдроме Клайнфельтера выше риск развития лейкемий [16].

TESE у мальчиков с синдромом Клайнфельтера перипубертатного или препубертатного возраста с целью криоконсервации сперматогоний яичка является экспериментальным методом, и его можно проводить только в рамках исследований [1230]. Это также относится к мальчикам старшего возраста, которые не рассматривают свой фертильный потенциал [1231].

9.3.5.1.2. Нарушения в аутосомных хромосомах

Консультацию генетика необходимо предлагать парам, обратившимся для лечения бесплодия (включая методы ЭКО/ИКСИ), в тех случаях, когда известно, что у мужчины имеются генетические нарушения аутосомных хромосом, подтвержденные исследованием кариотипа. Наиболее часто выявляемыми нарушениями аутосомных хромосом являются транслокации Робертсона, реципрокные транслокации, парацентральные инверсии, маркерные хромосомы. Важность выявления этих структурных хромосомных аномалий определяется повышенным риском анеуплоидии или несбалансированного хромосомного набора у плода. Как и при синдроме Клайнфельтера, необходимо проводить FISH-анализ для более точного определения риска данных нарушений у детей, однако применение данного генетического анализа во многом ограничено доступностью лабораторий [1232]. При наличии транслокаций у мужчин после выполнения ЭКО/ИКСИ необходимо проводить ПГД или амниоцентез [1233, 1234].

9.3.5.2. Мутации при муковисцидозе

Муковисцидоз – это заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования [1235]. Муковисцидоз является одним из самых частых наследственных заболеваний в европейской популяции. Около 4% больных муковисцидозом являются носителями мутации гена белка CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator) – трансмембранного регулятора муковисцидоза, расположенного на коротком плече 7p хромосомы. Он кодирует мембранный белок, который функционирует как ионный канал, одновременно оказывая влияние на формирование семявыбрасывающих протоков, семенных пузырьков, семявыносящих протоков и дистальных 2/3 придатков яичек. С мутацией гена CFTR связано врожденное двустороннее отсутствие семявыносящего протока (ВДОСП), которое выявляется примерно у 2% мужчин с обструктивной азооспермией (ОА) [1236]. Клинически отсутствие семявыносящих протоков часто не выявляется, поэтому необходимо тщательно обследовать всех пациентов с азооспермией для исключения ВДОСП, особенно при объеме эякулята < 1,5 мл и pH < 7 [1237–1239]. В базе данных по муковисцидозу представлено около 1500 мутаций гена CFTR (http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/).

Самые частые мутации включают F508, R117H и W1282X, но их встречаемость и наличие других мутаций во многом зависят от этнической принадлежности [1240, 1241]. Учитывая функциональную значимость последовательности ДНК (5-я аллель) в некодирующей области гена CFTR [1242], считается, что необходимо проводить анализ «мягкой» мутации, а не полиморфизма гена CFTR каждому пациенту с ВДОСП. Поскольку выявляется и анализируется все больше мутаций, почти у всех мужчин с ВДОСП можно обнаружить те или иные изменения. Проводить анализ на все возможные мутации нецелесообразно, поскольку большинство из них крайне редко встречается в этой специфической популяции. Стандартный анализ, как правило, ограничен самыми частыми отклонениями в данной популяции, определяемыми при изучении группы мутаций. У мужчин с ВДОСП часто имеются клинические проявления муковисцидоза легкой степени (например, наличие в анамнезе легочных инфекций). В случае выявления у мужчины ВДОСП важно проверить его и его партнершу на наличие мутаций CFTR. Если женщина будет носителем мутации гена CFTR, пара должна очень тщательно взвесить необходимость использования спермы мужа для ИКСИ, поскольку шанс рождения ребенка с муковисцидозом или ВДОСП может достигать 50% в зависимости от типа мутации у родителей. Если у партнерши не выявлены основные мутации, шанс наличия у нее неизвестной ранее мутации составляет около 0,4% [1243].

9.3.5.2.1. Одно- или двустороннее отсутствие или патология семявыносящего протока и аномалии почек

Одностороннее отсутствие семявыносящего протока обычно сочетается с аплазией ипсилатеральной почки, что, вероятно, имеет различные генетические причины [1244]. По этой причине не рекомендуется проводить скрининг на мутацию гена CRTR. При односторонней аплазии семявыносящего протока мужчины, как правило, остаются фертильными. Чаще всего данное состояние диагностируется как случайная находка во время вазэктомии. Скрининг на мутации гена CFTR рекомендуется мужчинам с односторонним отсутствием семявыносящего протока и нормальными почками. У пациентов с ВДОСП и мутацией гена CFTR крайне редко встречаются аномалии развития почек [1245]. При одно- и двустороннем отсутствии семявыносящих протоков показано УЗИ органов брюшной полости. Изменения могут варьировать от одностороннего отсутствия ипсилатеральной почки и семявыносящего протока до двусторонней аномалии со стороны сосудов и почек, включая тазовую дистопию почки [1246].

9.3.5.3. Микроделеции Y-хромосомы: частичная и полная

Микроделеции Y-хромосомы носят название AZFa, AZFb и AZFc [1247]. Делеции, проявляющиеся клинически, захватывают частично или в большинстве случаев полностью один или более субрегионов AZF. Именно они чаще всего являются молекулярно-генетической основой тяжелой олигозооспермии и азооспермии [1248]. В каждом регионе AZF выявлены разные гены-кандидаты [1249]. Поскольку делеции возникают в нескольких генах, а не в одном, роль гена AZF не может быть достоверно экстраполирована на основании фенотипа AZF-делеции. Остается неясным, все ли эти гены вовлечены в контроль над сперматогенезом. Геноспецифические делеции, при которых выпадает только один ген, описаны только в субрегионе AZFa гена USP9Y. По данным исследований, USP9y, вероятнее всего, является «тонким настройщиком» выработки сперматозоидов, поэтому специфический скрининг не рекомендуется [1250].

9.3.5.3.1. Клинические проявления микроделеций Y-хромосомы

Клиническую значимость Yq-делеций можно суммировать следующим образом:

- они не встречаются у мужчин с нормоспермией, поэтому очевидно их негативное влияние на сперматогенез [1251];
- делеции Y-хромосомы чаще всего выявляются у мужчин с азооспермией (8–12%), далее у мужчин с олигозооспермией (3–7%) [1252, 1253];
- делеции крайне редко обнаруживаются у мужчин с концентрацией сперматозоидов > 5 млн/мл (около 0,7%);
- делеции чаще всего возникают в субрегионе AZFc (приблизительно 65–70%), далее – в субрегионах AZFb и AZFb+c или AZFa+b+c (25–30%), в то время как делеции в субрегионе AZFa встречаются значительно реже (5%) [1254];
- полная делеция субрегионов AZFa и AZFb связана с тяжелым тестикулярным фенотипом (Сертоли-клеточным синдромом) и блоком сперматогенеза соответственно. Полная делеция, которая включает регионы AZFa и AZFb, является плохим прогностическим признаком, и в таких случаях нельзя выделить сперматозоиды, поэтому не рекомендуется проводить TESE [1255, 1256];

- полная делеция субрегиона AZFc может проявляться различными изменениями, от азооспермии до олигозооспермии. У 50–75% мужчин с микроделецией AZFc можно выделить сперматозоиды [1255–1257];
- необходимо информировать мужчин с микроделецией AZFc и олигозооспермией или при выделении сперматозоидов с помощью TESE, что делеция будет передаваться сыновьям;
- классическая (полная) делеция AZF не связана с повышенным риском крипторхизма или рака яичка [1258, 1259].

Специфичность и вышеприведенные генотипические/фенотипические корреляции дают основания для проведения анализа делеций Y-хромосомы в диагностических и прогностических целях при выделении тестикулярных сперматозоидов [1258].

9.3.5.3.1.1.Выявление микроделеций в Y-хромосоме

Классические показания для скрининга AZF-делеций основаны на количестве сперматозоидов и включают в себя азооспермию и тяжелую олигозооспермию (< 5 млн сперматозоидов/мл эякулята). По данным метаанализа, в котором оценивали распространенность микроделеций Y-хромосомы у мужчин с олигозооспермией в 37 европейских и североамериканских исследованиях (n = 12 492), большинство микроделеций выявляется при концентрации сперматозоидов ≤1 млн/мл. При концентрации сперматозоидов > 1 млн/мл частота мутаций составляет < 1% [1259]. Хотя нельзя определить абсолютный порог для клинического анализа, тестирование можно предлагать при концентрации сперматозоидов < 5 млн/мл, и его выполнение обязательно при концентрации ≤ 1 млн/мл.

Благодаря клиническим рекомендациям Европейской ассоциации андрологов (EAA) и программе внешнего контроля за качеством EAA/EMNQ (Европейской молекулярной генетической сети по качеству) (http://www.emqn.org/emqn/), анализ Y-хромосомы в различных генетических лабораториях становится более достоверным. Клинические рекомендации EAA устанавливают праймеры, которые позволяют выявить > 95% клинически значимых делеций [1260].

9.3.5.3.1.2. Генетическое консультирование при делециях AZF

После зачатия делеция Y-хромосомы обязательно передается по мужской линии, поэтому необходимо проводить генетическое консультирование. В большинстве случаев микроделеции у сыновей такие же, как и у отцов [1260], но имеются данные о том, что у сыновей размер микроделеций может быть больше [1261]. Нельзя точно прогнозировать степень нарушения сперматогенеза у сыновей (олиго- или азооспермия) из-за различного генетического фона и наличия/отсутствия токсического воздействия факторов окружающей среды на репродуктивную систему. У мужчин с полной AZFc-делецией в значительной части сперматозоидов отсутствует половая хромосома [1262, 1263], что несет потенциальный риск развития синдрома Турнера (45,X0) и других фенотипических нарушений, связанных с мозаицизмом половых хромосом, включая промежуточные половые органы [1264]. Несмотря на этот теоретический риск, дети, рожденные от отцов с микроделециями Yq, имеют нормальный фенотип [1258, 1260]. Это может быть связано с более низкой вероятностью имплантации и более высокой частотой самопроизвольных абортов, если у эмбриона развивается кариотип 45,X0.

9.3.5.3.1.3. Y-хромосома: делеция gr/gr

В регионе AZFc описан новый тип Yq делеций, известный как делеция gr/gr [1265]. В этом случае отсутствует половина гена, содержащего регион AZFc, что влияет на картирование множественных копий генов в этом регионе. Этот тип делеций в 2,5–8 раз повышает риск олигозооспермии [1260, 1266–1268]. Частота gr/gr-делеции у пациентов с олигозооспермией составляет около 5% [1269].

Согласно результатам четырех метаанализов, наличие gr/gr-делеции является фактором риска нарушения сперматогенеза [1267–1269]. Следует отметить, что частота gr/gr-делеций и ее фенотипические проявления могут варьировать в различных этнических группах в зависимости от состояния Y-хромосомы. Например, в некоторых гаплогруппах Y-хромосомы делеция фиксирована и не оказывает негативного влияния на сперматогенез. По этой причине обсуждается необходимость рутинного скрининга на gr/gr-делецию, особенно в тех лабораториях, в которых обследуют пациентов различной этнической и географической принадлежности. В крупном многоцентровом исследовании показано, что gr/gr-делеция является потенциальным фактором риска герминогенных опухолей яичка (ГОЯ) [1242]. Необходимо дальнейшее подтверждение этих данных в исследованиях типа «случай – контроль» с определением влияния этнических и географических факторов. Для генетического консультирования важно отметить, что частичные делеции AZFc (gr/gr или b2/b3) могут предрасполагать к полной делеции AZFc в следующем поколении [1270].

9.3.5.3.1.4.Аутосомные мутации и тяжелые фенотипические изменения, включая бесплодие

Некоторые наследственные мутации связаны с тяжелыми или множественными генерализованными отклонениями в состоянии здоровья, которые сочетаются с бесплодием, включая синдром Прадера–Вилли [1271], Барде–Бидля [1272], Нунана, миотоническую дистрофию, поликистоз почек с доминантным типом наследования [1273, 1274] и дефицит 5α-редуктазы [1275–1278]. Предимплантационный генетический скрининг (ПГС) необходим для улучшения показателей ВРТ у мужчин с аутосомными мутациями [1279, 1280].

9.3.5.4. Аномалии половой хромосомы

Метод FISH позволяет оценить хромосомную конституцию у мужчин с нормальным и измененным кариотипом. Анеуплоидия в сперматозоидах, особенно в половых хромосомах, связана с тяжелыми нарушениями сперматогенеза [1207, 1281–1283] и транслокациями и может быть причиной привычного невынашивания или повторных неудач имплантации [1284]. В крупных ретроспективных исследованиях показано, что в парах с нормальным результатом FISH-анализа результаты ЭКО и ИКСИ не зависят от использования ПГС. Однако при выявлении изменений на FISH-анализе ПГС позволяет улучшить результаты, что указывает на возможный вклад сперматозоидов в анеуплоидные аномалии эмбриона [1285]. У мужчин с анеуплоидией сперматозоидов ПГС в сочетании с ЭКО и ИКСИ повышает вероятность рождения живых детей [1206].

9.3.5.5. Оценка окислительного стресса

Окислительный стресс считается основным дефектом у мужчин с бесплодием, поскольку влияет на качество эякулята, функцию и целостность сперматозоидов [1286]. Окислительный стресс может приводить к повреждению и снижению целостности ДНК сперматозоидов, что связано с плохим развитием эмбриона, невынашиванием и бесплодием [1287, 1288].

Сперматозоиды чувствительны к окислительному стрессу и имеют ограниченную способность к восстановлению поврежденной ДНК. Окислительный стресс, как правило, связан с факторами образа жизни (курение) и окружающей среды, поэтому антиоксиданты и изменение образа жизни позволяют снизить ФДС и улучшить качество эякулята [1289]. К настоящему времени не проводилось рандомизированных исследований, в которых бы подтверждались эти данные. Кроме того, отсутствуют стандартизированные методы оценки АФК и не определена длительность антиоксидантной терапии. Хотя описан ряд методик для оценки уровня АФК (например, хемилюминесценция), рутинное измерение остается экспериментальным подходом до тех пор, пока не будет валидировано в рандомизированных контролируемых исследованиях [1290].

9.3.5.6. Результаты ВРТ и отдаленное влияние на здоровье мужчины и детей

С момента первого применения ВРТ в 1978 г. рождено уже более 4 млн детей [1291]. Поскольку увеличивается количество пар, которые обращаются за ВРТ, вопросов по безопасности становится все больше [1292, 1293]. У детей, рожденных с использованием ВРТ, пренатальные показатели хуже, включая низкую массу при рождении, низкий гестационный возраст, преждевременные роды, а также выше частота госпитализаций по сравнению с детьми, рожденными после естественного зачатия [1294, 1295]. При этом точные механизмы, приводящие к этим осложнениям, до конца не изучены. По данным различных исследований, ВРТ связаны с выявлением аномалий при рождении [1296–1298]. Кроме того, в метаанализе показано увеличение риска серьезных аномалий на 30–40% [1299–1301]. По-прежнему продолжается дискуссия, связано ли повышение риска аномалий с возрастом родителей, ВРТ или дефектами сперматогенеза у мужчин с бесплодием [1302–1307].

Что касается отдаленных результатов, характер постнатального роста, как правило, не зависит от использования ВРТ [1296, 1308, 1309]. Однако в ряде исследований показано, что дети, рожденные с использованием ВРТ, выше по росту [1310, 1311]. Это может иметь важное значение, поскольку имеются данные о связи быстрого роста в раннем детстве и более высокого артериального давления у детей, рожденных с использованием ВРТ [1312]. Считается, что использование ВРТ не влияет на детские болезни и частоту госпитализации [1313–1315]. Кроме того, у детей, рожденных с использованием ВРТ, выше риск ретинобластомы [1316] и гепатобластомы. Эти данные не подтверждены в других исследованиях [1317]. В литературе не представлено убедительных данных по риску злокачественных опухолей у детей, рожденных с использованием ВРТ, и необходимо провести дальнейшие исследования [1318, 1319]. Наконец, ВРТ могут приводить к различным эпигенетическим изменениям, которые могут быть молекулярной основой для некоторых сложных отклонений и заболеваний [1320].

9.3.6. Методы визуализации при мужском бесплодии

В дополнение к физикальному исследованию УЗИ органов мошонки позволяет определить i) объем яичка; ii) анатомию и ультразвуковую структуру яичка, тем самым выявив признаки дисгенезии, часто связанной с нарушениями сперматогенеза (гетерогенность архитектоники яичка и наличие микрокальцинатов), и опухоли яичка; iii) непрямые признаки обструкции (расширение сети яичка, увеличение придатка яичка с кистозными изменениями или отсутствие семявыносящего протока) [1186]. В клинической практике орхидометр Прадера позволяет достоверно определить объем яичка с хорошей корреляцией с результатами УЗИ; данный метод легче выполнить, и он экономически целесообразен [1185]. При этом УЗИ органов мошонки играет важную роль в измерении объема яичка, если орхидометр Прадера неинформативен (крупное гидроцеле, паховый крипторхизм, увеличение/фиброз придатка, утолщение кожи мошонки, небольшой объем яичка, если оно меньше по размеру, чем придаток) [1185, 1186]. Ультразвуковая картина гетерогенной структуры яичка [1321, 1322], как правило, наблюдается при старении, хотя она также описана при атрофии и фиброзе яичка [1186]. В настоящее время не рекомендуется проводить диагностическую биопсию при выявлении неоднородности структуры яичка [1321, 1322].

9.3.6.1. Опухоли яичка

УЗИ органов мошонки широко используется в рутинной клинической практике у пациентов с олигозооспермией или азооспермией, поскольку бесплодие является дополнительным фактором риска рака яичка [1323, 1324]. У пациентов с бесплодием вероятность рака яичка выше в 3,3 раза. При раздельном анализе отдельных параметров эякулята олигозооспермия связана с более высоким риском по сравнению с контрольной группой фертильных мужчин (ОР 11,9) [1325]. Кроме того, по данным систематического обзора, у мужчин с бесплодием и микрокальцинатами яичка риск развития рака возрастает примерно в 18 раз [1326]. Необходимость рутинного выполнения УЗИ для скрининга мужчин с бесплодием для выявления рака яичка остается противоречивой [1323, 1324].

Одной из проблем рутинного скрининга рака в данной когорте является риск гипердиагностики и частого выявления образований яичка неопределенного характера. Такие опухоли часто определяются при обследовании пациентов с бесплодием. По ультразвуковым критериям (размер, кровоснабжение и эхогенность) трудно провести дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных образований.

В настоящее время не определен дихотомический порог размера образования, который позволяет дифференцировать доброкачественные образования от злокачественных. В исследовании, включавшем 81 пациента с размером образования < 10 мм, в 56 случаях (69%) диагностированы доброкачественные опухоли. Следует отметить, что в 1/3 случаев выявлены злокачественные опухоли. При этом 100% образований размером до 5 мм были доброкачественными [1327]. Чем меньше размер образования, тем ниже риск, что оно злокачественное [1328]. Учитывая низкий риск злокачественности, при образованиях размером < 5 мм можно проводить динамическое наблюдение.

Небольшие гипоэхогенные/гиперэхогенные очаги могут представлять собой интратестикулярные кисты, очаговую гиперплазию клеток Лейдига, фиброз и очаговую неоднородность паренхимы после ранее перенесенных патологических процессов. В таких случаях показан тщательный ультразвуковой мониторинг, особенно при наличии дополнительных факторов злокачественных опухолей (бесплодие, двусторонние микрокальцинаты яичка, крипторхизм в анамнезе, атрофия яичка, неоднородная паренхима, опухоли яичка в анамнезе, опухоль второго яичка в том числе в анамнезе) [1186].

В случае роста образования и/или наличия дополнительных факторов рака яичка можно рассматривать биопсию яичка/хирургическое лечение, хотя в литературе не представлено убедительных данных по такой стратегии. Из 145 пациентов с азооспермией на УЗИ перед биопсией яичка очаговые изменения выявлены у 49 (34%), гипоэхогенные образования – у 20 (14%), гиперэхогенные – у 10 (7%), а неоднородность паренхимы яичка – у 19 больных (13%). У 11 из 18 пациентов диагностированы образования яичка размером до 5 мм, и во всех случаях они имели доброкачественный характер. У всех больных с гиперэхогенными образованиями или неоднородной паренхимой на УЗИ, которым проводилось гистологическое исследование, выявлены доброкачественные опухоли. Авторы пришли к выводу, что пациентам с тяжелым бесплодием и нормальным уровнем опухолевых маркеров, у которых случайно выявлены образования яичка размером до 5 мм, можно проводить ультразвуковое наблюдение, а биопсия показана при росте образования или исходном размере более 5 мм [1329].

По данным других исследований, у мужчин с гиперэхогенными образованиями, отсутствием кровотока на УЗИ в режиме цветного допплера и нормальном уровне опухолевых маркеров низкая вероятность рака яичка, поэтому можно проводить регулярное обследование в качестве альтернативы радикальной орхидэктомии. Напротив, гипоэхогенные и сосудистые образования чаще имеют злокачественный характер [1330–1334]. Следует отметить, что по УЗИ нельзя определить природу большинства образований (имеют неопределенный характер), и гистологическое исследование остается единственным достоверным методом. В таких случаях необходимо обсуждать тактику с многопрофильной командой и рассматривать инвазивные методы диагностики.

Роль биопсии образования под контролем УЗИ с исследованием замороженных срезов у пациентов с образованиями неопределенного характера остается противоречивой, хотя ряд авторов указывают на ее эффективность для интраоперационной диагностики рака яичка [1335]. Хотя после обсуждения пациента с многопрофильной командой может быть предложена радикальная орхидэктомия «по умолчанию», биопсия под контролем УЗИ с интраоперационным исследованием замороженных срезов остается допустимой альтернативой, позволяя избавить от необходимости удалять яичко у пациентов, обратившихся по поводу бесплодия. Больным с выраженными изменениями эякулята (например, азооспермией) во время диагностической биопсии можно выполнить микро-TESE (рекомендация рабочей группы).

В заключение, при случайном выявлении на УЗИ образования яичка неопределенного характера у мужчины с бесплодием настоятельно рекомендуется обсуждение в рамках многопрофильной команды. По данным литературы, образования размером < 5 мм чаще имеют доброкачественный характер и в таких случаях можно проводить динамическое наблюдение (УЗИ) и самообследование. Однако при более крупных (> 5 мм) образованиях гипоэхогенного характера или при наличии кровотока возможные варианты включают открытую биопсию яичка под контролем УЗИ, органосохраняющую энуклеацию опухоли для исследования замороженных срезов или радикальную орхидэктомию. При определении тактики лечения (наблюдение или удаление) следует учитывать размер образования, эхогенность, кровоток и анамнез (крипторхизм, ГОЯ). При выполнении операции у пациентов с выраженным снижением сперматогенеза (азооспермией) можно одновременно выполнить TESE и криоконсервацию сперматозоидов.

9.3.6.2. Варикоцеле

В настоящее время тактика лечения варикоцеле по-прежнему основана на физикальном исследовании. УЗИ органов мошонки в режиме Допплера позволяет оценить венозный рефлюкс и диаметр вен, если варикоцеле достоверно не определяется при пальпации, и/или выявить рецидив/сохранение рефлюкса после операции [1186]. Кроме того, при определении тактики лечения можно использовать объективные данные о наличии рефлюкса и диаметре вен.

9.3.6.3. Трансректальное ультразвуковое исследование

При подозрении на обструкцию у пациентов с низким объемом эякулята, кислым pH и тяжелой олигозооспермией или азооспермией УЗИ органов мошонки и ТРУЗИ позволяют выявить ВДОСП, наличие или отсутствие придатка и/или семенных пузырьков (аномалии/агенезию). Кроме того, ТРУЗИ играет важную роль в диагностике обструктивной азооспермии, вторичной к ВДОСП или аномалиям, связанным с обструкцией семявыбрасывающих протоков, например кист придатков яичка, дилатации или гипоплазии/атрофии семенных пузырьков. В таких случаях следует исключать ретроградную эякуляцию [1186, 1336].

9.3.7. Рекомендации по диагностике мужского бесплодия

Рекомендации	**СР**
При диагностике и лечении мужчин с бесплодием необходимо оценивать фертильность партнерши, включая овариальный резерв, поскольку это может повлиять на время и тактику лечения (например, ВРТ или хирургическое вмешательство).	Сильная
Обязательные компоненты обследования мужчин с бесплодием включают сбор анамнеза, физикальное исследование и спермограмму.	Сильная
В клинической практике орхидометр Прадера позволяет достоверно определить объем яичка с хорошей корреляцией с результатами УЗИ.	Слабая
Анализ эякулята должен проводиться согласно рекомендациям ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека (5-е издание).	Сильная

Всем мужчинам из бесплодных пар необходимо проводить андрологическое обследование, особенно если имеются отклонения по крайней мере в двух анализах эякулята	Сильная
При наличии олигозооспермии и азооспермии показано гормональное обследование, включая уровень ФСГ и ЛГ	Сильная
Стандартный анализ кариотипа и генетическое консультирование показаны в диагностических целях всем мужчинам с азооспермией и олигозооспермией (< 10 млн сперматозоидов/мл)	Сильная
Пациентам с ОА не показан скрининг для выявления микроделеции Y-хромосомы, поскольку сперматогенез, как правило, не нарушен	Сильная
Анализ на микроделеции Y-хромосомы можно предлагать пациентам с концентрацией сперматозоидов < 5 млн/мл, и его выполнение обязательно при концентрации ≤ 1 млн/мл	Сильная
Пациентам с полной делецией регионов aZFa и aZFb не показано выделение сперматозоидов из яичка (любого типа), поскольку они являются плохими прогностическими факторами	Сильная
Если мужчина с микроделециями Y-хромосомы и его партнерша хотят воспользоваться ИКСИ, их следует информировать о том, что микроделеции наследуются сыновьями, но не дочерями	Сильная
Если у мужчины выявлены структурные аномалии семявыносящего протока (двух- или одностороннее отсутствие семявыносящего протока), важно исключить наличие у него и партнерши мутации гена CFTR, включая частые точечные мутации и аллель 5T	Сильная
Генетическое консультирование является обязательным для пар, у которых при клиническом или генетическом обследовании выявлены генетические дефекты, и для пациентов, которые могут быть потенциальными носителями наследственных болезней	Сильная
Пациентам с синдромом Клайнфельтера необходимо длительное эндокринологическое наблюдение и с возрастом может потребоваться ЗГТ	Слабая
При диагностике и лечении мужчин из бесплодной пары не требуется выполнять на рутинной основе анализ на АФК	Сильная
Анализ ФДС показан при обследовании пар с привычным невынашиванием при естественном зачатии и использовании ВРТ или пациентам с необъяснимым бесплодием	Слабая
Пациентам с бесплодием необходимо выполнять УЗИ органов мошонки, учитывая повышенный риск рака яичка	Слабая
Пациентов с бесплодием и образованиями яичка неопределенного характера, выявленными на УЗИ, необходимо обсуждать с многопрофильной командой в отношении инвазивных методов диагностики (биопсия яичка под контролем УЗИ с исследованием замороженных срезов или радикальная орхидэктомия или наблюдение), особенно при наличии факторов риска злокачественной опухоли	Сильная
При подозрении на частичную или полную дистальную обструкцию показано ТРУЗИ	Сильная
При структурных аномалиях семявыносящего протока и отсутствии мутации гена CFTCR необходимо исключать аномалии почек	Сильная

9.4. Отдельные состояния и клинически значимые заболевания

9.4.1. Крипторхизм

Крипторхизм – наиболее частая врожденная аномалия развития половых органов у мужчин, которая обнаруживается примерно у 1% мальчиков в возрасте одного года, рожденных в срок [1337]. Приблизительно в 30% случаев яички не пальпируются и локализуются в брюшной полости. В настоящих рекомендациях описано лечение крипторхизма только у взрослых.

9.4.1.1. Классификация

Классификация крипторхизма основана на длительности состояния и анатомическом положении яичка. Если неопущение яичка диагностируется при рождении, устанавливается врожденный крипторхизм, а при приобретенном крипторхизме яичко какое-то время находилось в мошонке. Крипторхизм разделяют на односторонний и двусторонний и в зависимости от локализации яичка на паховый, абдоминальный или эктопический.

После лечения врожденного и приобретенного крипторхизма гормональный профиль, показатели эякулята и объем яичка не отличаются [1338, 1339]. У взрослых мужчин с врожденным двусторонним крипторхизмом объем яичка и гормональная функция ниже, чем у пациентов с односторонним крипторхизмом [1340].

9.4.1.1. Этиология и патогенез

Считается, что крипторхизм входит в так называемый синдром дисгенезии яичек – нарушение развития гонад, которое возникает в результате действия факторов внешней среды и/или генетических отклонений на ранних сроках беременности, включая воздействие эндокринных разрушителей. Синдром дисгенезии гонад помимо крипторхизма включает в себя гипоспадию, снижение фертильности, повышенный риск развития злокачественных опухолей и дисфункцию клеток Лейдига/Сертоли [1341]. Крипторхизм также связан с курением матери во время беременности [1342] и преждевременными родами [1343].

9.4.1.1.2. Патофизиологические эффекты крипторхизма

9.4.1.1.2.1.Дегенеративные изменения герминогенных клеток

После первого года жизни в герминогенных клетках неопущенных яичек наступают дегенеративные изменения, степень которых зависит от уровня расположения яичек [1344]. В течение второго года жизни число герминогенных клеток снижается, поэтому для сохранения сперматогенеза и эндокринной функции, а также снижения риска развития опухоли рекомендуется проводить лечение в раннем возрасте [1345]. Хирургическое лечение считается наиболее эффективным. В метаанализе показана низкая эффективность медикаментозной терапии ГНРГ и ХГЧ [1346, 1347]. Терапия ХГЧ может отрицательно влиять на последующий сперматогенез, поэтому, согласно Нордическому консенсусу по лечению неопущения яичек, ее не рекомендуется применять на рутинной основе [1348] (см. также рекомендации ЕАУ по детской урологии [1349]).

Появляются данные о том, что при одностороннем крипторхизме имеются структурные изменения в контралатеральном яичке, включая меньший объем, мягкую консистенцию и низкий уровень маркеров фертильности (отношение сперматогоний к канальцам, темные сперматогонии) [1338, 1350]. Следовательно, односторонний крипторхизм может негативно влиять на контралатеральное яичко и необходимо соответствующим образом консультировать пациентов и их родителей.

9.4.1.1.2.2.Связь с фертильностью

У мужчин с крипторхизмом в анамнезе часто выявляются изменения эякулята [1351]. Раннее хирургическое лечение положительно сказывается на последующей фертильности [1352]. При одностороннем крипторхизме в анамнезе показатели отцовства практически сопоставимы с общей популяцией: 89,7 и 93,7% соответственно. У мужчин с двусторонним крипторхизмом в анамнезе частота олигозооспермии составляет 31%, а азооспермии – 42%. При двустороннем крипторхизме показатели отцовства составляют всего 35–53% [1353]. Кроме того, важно проводить скрининг пациентов на гипогонадизм, поскольку крипторхизм может иметь отдаленные последствия и обусловливать бесплодие и такие нарушения, как дефицит тестостерона и метаболический синдром [1354].

9.4.1.1.2.3.Герминогенные опухоли

Поскольку крипторхизм входит в синдром тестикулярной дисгенезии, он является фактором риска развития опухолей яичка и связан с микрокальцинатами в яичке и внутриканальцевой герминогенной неоплазией неклассифицированного типа (ВГННТ), ранее обозначавшейся как карцинома in situ. У 5–10% больных с опухолями яичка в анамнезе был крипторхизм [1355]. Риск развития ГОЯ в 3,6–7,4 раза выше, чем в общей популяции, и у 2–6% мужчин с крипторхизмом в анамнезе развивается рак яичка [1337]. Выполнение орхипексии до пубертатного возраста снижает риск возникновения опухолей яичка [1356]. Риск рака яичка у мужчин, которым проводилась орхипексия в раннем возрасте, выше, чем у мужчин без крипторхизма [1357]. По этой причине необходимо информировать всех пациентов с крипторхизмом в анамнезе о повышенном риске рака яичка, и они должны регулярно проводить самообследование [1358].

9.4.1.2. Лечение крипторхизма

9.4.1.2.1. Гормональная терапия

Терапия ХГЧ и ГнРГ не рекомендуется для лечения крипторхизма во взрослом возрасте. Хотя в ряде исследований авторы проводили гормональную стимуляцию в дополнение к орхипексии для сохранения фертильности, к настоящему времени не получено отдаленных результатов; кроме того, данные препараты могут приводить к нарушениям сперматогенеза [1359].

9.4.1.2.2. Хирургическое лечение

Подросткам с абдоминальной формой крипторхизма и нормальным вторым яичком рекомендуется выполнять орхэктомию, учитывая теоретический риск развития опухоли [1360]. Взрослым с пальпируемым неопущенным яичком и нормальной функцией контралатерального яичка (биохимический эугонадизм) показана орхэктомия в связи с повышенным риском ВГГНТ и рака яичка [1361], поскольку пациенты не могут проводить регулярное самообследование. Мужчинам с односторонним крипторхизмом и нарушением функции второго яичка (биохимический гипогонадизм и/или нарушения сперматогенеза, бесплодие) можно выполнить орхипексию, если она технически возможна, для сохранения фертильности и гормональной функции. Во время орхипексии, выполненной во взрослом возрасте, рекомендуется проводить полифокальную биопсию яичка с целью исключения ВГГНТ как прогностического фактора развития ГОЯ (консенсус рабочей группы). Как отмечалось выше, после коррекции двустороннего крипторхизма даже во взрослом возрасте у мужчин с азооспермией могут появиться сперматозоиды, и поэтому ее следует рассматривать, если она технически выполнима, или при необходимости сохранения фертильности [1362]. Самым серьезным осложнением орхипексии является повреждение сосудов, кровоснабжающих яичко, которое в 1–2% случаев может привести к атрофии яичка. При непальпируемом яичках и достаточной длине сосудистой ножки частота атрофии после перемещения яичка в мошонку составляет 12%. При выполнении этапной орхипексии частота послеоперационной атрофии яичка достигает 40% [1363]. Биопсия второго яичка во время орхэктомии, выполняемой по поводу ГОЯ, показана при высоком риске ВГННТ (крипторхизм в анамнезе, объем яичка < 12 см^3, плохой сперматогенез [1364]).

9.4.1.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по крипторхизму

Резюме по данным литературы	**УД**
Крипторхизм представляет собой мультифакторное заболевание, которое по своей этиологии может быть следствием воздействия генетических факторов и гормональных нарушений на ранних сроках беременности	2a
Крипторхизм часто связан с дисгенезией гонад и представляет собой фактор риска бесплодия и развития ГОЯ, о чем необходимо информировать пациентов	2b
Показатели наступления отцовства у пациентов с односторонним крипторхизмом практически сопоставимы с показателями у мужчин без крипторхизма	1b
Двусторонний крипторхизм значительно снижает вероятность отцовства, о чем необходимо информировать пациентов	1b

Рекомендации	**СР**
Гормональное лечение крипторхизма у взрослых мужчин не показано	Сильная
Если орхипексия выполняется во взрослом возрасте, во время операции необходимо выполнить биопсию яичка с целью исключения ВГННТ	Сильная
Пациентам с односторонним крипторхизмом и нормальным уровнем гормонов/сперматогенезом показана орхэктомия	Сильная
При одно- или двустороннем неопущении яичка и биохимических признаках гипогонадизма или нарушении сперматогенеза (бесплодии) можно предлагать одно- или двустороннюю орхипексию, если она технически выполнима	Слабая

9.4.2. Герминогенные опухоли и мужское бесплодие

ГОЯ представляют собой самую частую злокачественную опухоль яичка у мужчин европейской расы в возрасте 15–40 лет и встречаются примерно у 1% субфертильных мужчин [1365]. Распространенность ГОЯ варьирует среди этнических групп и между разными странами. Самые высокие показатели описаны среди лиц европейской расы и составляют от 10 на 100 тыс. (в Дании и Норвегии) до 2 на 100 тыс. случаев (в Финляндии и странах Балтии). Семинома и несеминомные опухоли развиваются из ВГННТ, и при отсутствии лечения она может прогрессировать в инвазивный рак [1366–1368]. В странах Запада наблюдается снижение общего репродуктивного здоровья и рост заболеваемости ГОЯ [1369, 1370]. Почти во всех странах, где имеются онкологические регистры, отмечается увеличение заболеваемости опухолями яичка [1258, 1371]. Предполагается, что это связано с синдромом тестикулярной дисгенезии, который относится к нарушению развития яичка под влиянием факторов окружающей среды и/или генетических факторов. Как указано выше, нежелательные последствия синдрома тестикулярной дисгенезии включают крипторхизм, гипоспадию,

бесплодие и повышенный риск рака яичка [1341]. Эндокринные разрушители также могут приводить к сексуальной дисфункции [1372] и изменению параметров эякулята [1373]. Рак яичка может развиваться из предопухолевых гоноцитов или ВГННТ [1374]. Микрокальцинаты яичка, определяемые на УЗИ, связаны и с герминогенными опухолями, и с ВГННТ [1326, 1375, 1376].

9.4.2.1. ГОЯ и репродуктивная функция

Криоконсервация эякулята является стандартным подходом для пациентов со злокачественными опухолями, не только раком яичка [1377, 1378]. Важно подчеркнуть, что пациентам необходимо предлагать криоконсервацию перед назначением гонадотоксичной терапии или аблативными операциями, которые могут влиять на сперматогенез или эякуляцию (химиотерапия, лучевая терапия, забрюшинная лимфодиссекция).

У мужчин с ГОЯ качество эякулята снижается еще до того, как диагностируется опухоль. Показатели азооспермии составляют 5–8% [1379], а олигозооспермии – 50% [1380]. Учитывая, что средняя десятилетняя выживаемость при раке яичка составляет 98% и это наиболее частая злокачественная опухоль у мужчин репродуктивного возраста, обязательно необходимо консультировать пациентов по поводу сохранения фертильности перед гонадотоксичной терапией [1380, 1381]. По этой причине следует выполнить спермограмму и криоконсервацию сперматозоидов, и всем пациентам с азооспермией или тяжелой олигозооспермией рекомендуется выделять сперматозоиды из яичка (например, TESE, микро-TESE). Учитывая, что у значительного количества мужчин с раком яичка на момент первичной диагностики уже имеются выраженные изменения в спермограмме (например, тяжелая олигозооспермия/азооспермия) [1374], рекомендуется выполнять криоконсервацию до орхидэктомии. Как указано выше, выполнение TESE перед гонадотоксической терапией/радикальной операцией дает возможность мужчинам с азооспермией или тяжелой олигозооспермией сохранить фертильность [1380]. Криоконсервация наиболее экономически целесообразна у пациентов, которым планируется гонадотоксическое лечение [1382, 1383]. В случае азооспермии рекомендуется выделять сперматозоиды из яичка для сохранения фертильного потенциала (онко-TESE). Принципы онко-TESE не отличаются от выполнения процедуры по другим показаниям (например, при НОА) [1384, 1385]. Таких пациентов рекомендуется направлять к урологу, специализирующемуся на микрохирургии с возможностью выполнения криоконсервации сперматозоидов.

По данным литературы, спермограмма и криоконсервация сперматозоидов проводятся недостаточно часто, в результате чего при диагностике рака не выявляются пациенты с азооспермией или тяжелой олигозооспермией, которым могут помочь операции по сохранению фертильности (например, онко-микро-TESE во время орхидэктомии). Консультирование пациентов с раком яичка по поводу сохранения фертильности остается приоритетной задачей, и его необходимо проводить чаще [1380]. Существуют противоречивые данные о том, что выполнение криоконсервации перед орхидэктомией может привести к задержке последующего лечения и неблагоприятно влиять на выживаемость. В этой связи не следует откладывать орхидэктомию, если нет возможности сделать криоконсервацию или есть риск отсрочки лечения.

Лечение ГОЯ может привести к дополнительным нарушениям качества эякулята [1386]. Риск анеуплоидии сперматозоидов остается высоким в течение как минимум двух лет после гонадотоксичной терапии [1387]. Химиотерапия также приводит к повреждению и увеличению индекса ФДС [1388]. Уровень анэуплоидии сперматозоидов обычно возвращается к исходному уровню через 18–24 месяца после лечения [1387], и в ряде исследований не выявлено повышения риска генетических нарушений у детей пациентов, переживших рак и получавших химиотерапию и лучевую терапию [1389].

В дополнение к нарушениям сперматогенеза у пациентов с ГОЯ отмечается дисфункция клеток Лейдига, причем и в контралатеральном яичке [1390]. У мужчин, получавших лечение по поводу ГОЯ, повышен риск гипогонадизма. На основании исходного уровня тестостерона, ГСПГ, ЛГ и эстрадиола можно определить пациентов с риском развития гипогонадизма после завершения лечения. Мужчинам, у которых наряду с ГОЯ отмечается низкий уровень андрогенов, показано длительное наблюдение, поскольку у них повышен риск развития гипогонадизма в связи с возрастным снижением уровня тестостерона, а также риск метаболического синдрома, хотя к настоящему времени не получено результатов отдаленного наблюдения. У переживших рак яичка пациентов выше риск гипогонадизма, поэтому им необходимо периодически определять уровень тестостерона [1391]. Риск развития гипогонадизма становится максимальным через 6–12 месяцев после лечения. Показано, что функция клеток Лейдига может улучшаться, в связи с чем рекомендуется отложить начало ЗГТ до тех пор, пока у пациента не появятся признаки гипогонадизма [1366]. У мужчин с ГОЯ повышен риск снижения либидо и развития ЭД [1392]. Кроме того, у пациентов, получавших

лечение по поводу рака яичка, повышен риск ССЗ [1388]. В этой связи рекомендуется консультация многопрофильной команды и представляются эффективными программы наблюдения, включающие холистический взгляд на психологические, медицинские и социальные потребности пациента. У больных, которым требуется сохранение фертильности, необходимо взвешивать пользу от назначения ЗГТ по поводу симптомов тестикулярной дисфункции и риск ухудшения сперматогенеза. В таких случаях можно использовать СМЭР (кломифен) или аналоги гонадотропинов (например, ХГЧ), хотя их применение в данной группе пациентов остается нерецептурным.

9.4.2.2. Микрокальцинаты яичка

При УЗИ микрокальцинаты в паренхиме яичка обнаруживаются у 0,6–9% мужчин [1394, 1395]. Хотя истинная распространенность микрокальцинатов в общей популяции неизвестна, считается, что они встречаются довольно редко. Ультразвуковые признаки микрокальцинатов яичка часто обнаруживаются у мужчин с ГОЯ, крипторхизмом, бесплодием, перекрутом и атрофией яичек, синдромом Клайнфельтера, гипогонадизмом, ложным мужским гермафродитизмом и варикоцеле [1395]. Микрокальцинаты чаще обнаруживаются при использовании высокочастотных ультразвуковых датчиков [1396]. Взаимосвязь микрокальцинатов яичка и мужского бесплодия неясна, но, возможно, она опосредована дисгенезией яичек, дегенерацией клеток, находящихся внутри закупоренных семенных канальцев, и безуспешным фагоцитозом детрита клетками Сертоли. В последующем на этой основе развиваются микрокальцинаты с гидроксиапатитом, которые повышают риск развития опухолей. Частота микрокальцинатов у мужчин с ГОЯ составляет 6–46% [1397–1399]. В систематическом обзоре и метаанализе исследований типа «случай –контроль» показано, что у мужчин с бесплодием наличие микрокальцинатов связано с 16-кратным повышением риска рака яичка (объединенное ОР 18,11, 95% ДИ 8,09–40,55; $p < 0,0001$) [1326].

Таким образом, микрокальцинаты следует рассматривать как предопухолевое изменение и информировать об этом пациентов. При биопсии яичка у мужчин с микрокальцинатами чаще обнаруживаются очаги ВГННТ, особенно в случае двустороннего поражения [1400]. Тем не менее микрокальцинаты чаще всего обнаруживаются у мужчин с доброкачественными заболеваниями яичка, и сами по себе они не являются злокачественными. Связь микрокальцинатов яичка и ГОЯ остается противоречивой, и главной задачей является отбор мужчин с риском ВГННТ и последующего развития ГОЯ. Для изучения взаимосвязи между микрокальцинатами и ВГННТ необходимо выполнить биопсию яичка у большой группы мужчин без признаков ГОЯ с или без факторов риска их развития. Однако врач и пациент должны быть уверены в том, что в большинстве случаев бессимптомных микрокальцинатов яичка рак яичка не разовьется [1376]. По данным литературы, только при выявлении микрокальцинатов на УЗИ и высоком риске ГОЯ показана биопсия яичка для исключения ВГННТ. Риск наличия или развития ВГННТ повышен у мужчин с бесплодием, атрофией яичек, крипторхизмом, ГОЯ в анамнезе и наличием микрокальцинатов в контралатеральном яичке, и им показана биопсия яичка [1370, 1375]. В норме размер яичка составляет 12–30 см3, а объем до 12 см3 считается низким [1393]. Риск ВГННТ повышен у пациентов с ГОЯ в анамнезе и микрокальцинатами контралатерального яичка и мужчин со сниженной фертильностью [1376], хотя лишь в отдельных исследованиях у пациентов с микрокальцинатами и крипторхизмом в анамнезе был повышен риск ВГННТ [1370, 1394, 1401]. Разработан полезный алгоритм [1370] для стратификации пациентов с повышенным риском ВГННТ, которым показана биопсия яичка. Проводя биопсию в таком случае, необходимо объяснять пациенту все риски и осложнения данной стратегии. При отсутствии результатов крупных когортных исследований следует с осторожностью соблюдать эти рекомендации, учитывая риск избыточного лечения (биопсии).

Decastro и соавт. [1402] предположили, что рак яичка не развивается у большинства мужчин с микрокальцинатами яичка (98,4%) в течение 5 лет наблюдения. По этой причине углубленный скрининг принесет пользу только пациентам группы высокого риска. В этой связи целесообразно рекомендовать пациентам с микрокальцинатами яичка и факторами риска рака яичка проводить как минимум регулярное самообследование. Считается, что в таких случаях необходимо проходить ежегодное физикальное исследование у уролога и УЗИ, хотя трудно соблюдать такую схему наблюдения у молодых мужчин [1395]. Поскольку атрофия яичка и бесплодие связаны с раком яичка, ряд авторов рекомендуют выполнять биопсию или ультразвуковой мониторинг при выявлении микрокальцинатов [1370]. При этом большинству пациентов с азооспермией будет выполнена терапевтическая биопсия (выделение сперматозоидов) и можно установить гистологический диагноз; кроме того, отсутствуют данные о повышении риска рака яичка у пациентов с микрокальцинатами и атрофией яичка. У мужчин со случайно выявленными микрокальцинатами риск ВГННТ низкий, и целесообразно рекомендовать им периодически проводить самообследование яичек.

9.4.2.3. Рекомендации по герминогенным опухолям яичка и микрокальцинатам яичка

Рекомендации	**СР**
Очень важно обучить навыкам самообследования пациентов с микрокальцинатами яичка, даже при отсутствии факторов риска, поскольку это поможет раннему выявлению ГОЯ	Слабая
Мужчинам с изолированными микрокальцинатами яичка без сопутствующих факторов риска (бесплодие, крипторхизм, рак яичка, атрофия яичек) не показана биопсия, УЗИ органов мошонки в динамике, КТ малого таза и брюшной полости	Сильная
Биопсия яичка показана мужчинам с микрокальцинатами, которые входят в одну из групп высокого риска: нарушение сперматогенеза (бесплодие), двусторонние микрокальцинаты, атрофия яичек (объем < 12 см3), крипторхизм и ГОЯ в анамнезе	Слабая
При обнаружении или подозрении на опухолевые очаги при физикальном обследовании или УЗИ у пациентов с микрокальцинатами и сопутствующими поражениями следует выполнять ревизию пахового канала с биопсией яичка или предлагать орхидэктомию после обсуждения с многопрофильной командой	Сильная
У мужчин с ГОЯ повышен риск развития гипогонадизма, сексуальной дисфункции и сердечно-сосудистого риска. Необходимо проводить лечение в специализированной клинике с привлечением многопрофильной команды и оценкой отдаленных последствий	Слабая
Перед плановой орхидэктомией необходимо выполнять криоконсервацию, поскольку при раке яичка могут определяться выраженные изменения эякулята (включая азооспермию)	Слабая
Пациентам с раком яичка и азооспермией или выраженными нарушениями эякулята можно предлагать онко-TESE во время радикальной орхидэктомии	Слабая

9.4.3. Варикоцеле

Варикоцеле – это распространенная патология, которая может быть связана со следующими андрологическими изменениями:

- субфертильность;
- нарушение роста и развития ипсилатерального яичка;
- симптомы: боль и дискомфорт;
- гипогонадизм.

9.4.3.1. Классификация

В клинической практике используется следующая классификация варикоцеле [1176]:

- субклиническая форма: вены семенного канатика не пальпируются, нет видимых изменений мошонки в покое и при пробе Вальсальвы, но они выявляются специальными методами исследования (ультразвуковое исследование в режиме Допплера);
- I степень: пальпируется только при пробе Вальсальвы;
- II степень: пальпируется в покое, нет видимого расширения вен семенного канатика;
- III степень: расширение вен определяется и визуально, и пальпаторно.

Распространенность варикоцеле в одном исследовании составила 48%. Из 224 пациентов одностороннее варикоцеле выявлено у 104, двустороннее – у 120; варикоцеле III степени – у 62 (13,3%), II степени – у 99 (21,1%), I степени – у 63 (13,6%) [1403, 1404]. Увеличение степени варикоцеле и возраст связаны с ухудшением параметров эякулята [1405, 1406].

9.4.3.2. Диагностика

Диагноз варикоцеле определяется при физикальном исследовании и подтверждается данными УЗИ в режиме Допплера [1176, 1407]. Для диагностики варикоцеле используют различные пороговые значения диаметра вен на УЗИ, хотя множественные семенные вены размером более > 3 мм в положении стоя и во время пробы Вальсальвы коррелируют с наличием клинически значимого варикоцеле [1408a].

9.4.3.3. Основные положения

9.4.3.3.1. Варикоцеле и бесплодие

Варикоцеле – это патология, которая определяется у 15% взрослых мужчин, 25% больных с патоспермией и 35–40% пациентов с бесплодием [1379]. Распространенность варикоцеле у мужчин с первичным бесплодием составляет 35–44%, а со вторичным бесплодием – 45–81% [1176, 1409].

Точной связи между снижением мужской фертильности и варикоцеле не доказано. Повышение температуры мошонки, гипоксия и рефлюкс токсических метаболитов могут приводить к тестикулярной дисфункции и бесплодию в результате усиления окислительного стресса и повреждения ДНК [1409]. В метаанализе показано улучшение параметров эякулята после хирургической варикоцелэктомии у пациентов с патоспермией [1408b]. После варикоцелэктомии возможно восстановление повреждения ДНК и уменьшение окислительного стресса [1409, 1410].

9.4.3.3.2. Варикоцелэктомия

В течение нескольких десятилетий хирургическое лечение варикоцеле остается предметом дискуссии. В метаанализе рандомизированных и обсервационных исследований показано, что у мужчин с патоспермией после хирургической варикоцелэктомии улучшаются параметры эякулята, включая больных с НОА с гипосперматогенезом или блоком поздней фазы созревания (на уровне сперматид) при гистологическом исследовании [1411–1415]. Кроме того, у 48–90% пациентов после варикоцелэктомии проходит болевой синдром [1416].

По данным рандомизированных исследований субклинического варикоцеле, хирургическое лечение не улучшает показатели наступления беременности [1417]. Кроме того, в рандомизированных исследованиях, включавших мужчин с нормальными параметрами эякулята, не выявлено преимуществ оперативного лечения варикоцеле перед наблюдением. В Кокрейновском обзоре 2013 г. авторы пришли к выводу о повышении частоты наступления беременности после варикоцелэктомии у мужчин с необъяснимым бесплодием [1418]. В двух метаанализах рандомизированных исследований, в которых сравнивали наблюдение у мужчин с клинически проявляющимся варикоцеле, олигозооспермией и необъяснимым бесплодием, отмечалась тенденция в пользу хирургического лечения с комбинированным ОШ 2,39–4,15 (95% ДИ 1,56–3,66) (95% ДИ 2,31–7,45) [1415, 1418]. В метаанализе показано, что варикоцелэктомия улучшает результаты ВРТ у мужчин с олигозооспермией с ОШ 1,69 (95% ДИ 0,95–3,02) [1419].

9.4.3.3.3. Профилактическая варикоцелэктомия

У подростков с варикоцеле имеется значительный риск избыточного лечения, поскольку в большинстве случаев у них не возникает проблем с фертильностью [1420]. Профилактическая варикоцелэктомия рекомендуется только при подтверждении замедления роста яичка при клиническом наблюдении или УЗИ в режиме Допплера и/или нарушении параметров эякулята [1421, 1422].

Ниже представлены новые данные по варикоцелэктомии у пациентов с НОА, гипогонадизмом и повреждением ДНК.

Варикоцелэктомия и НОА

В ряде исследований показано, что у пациентов с азооспермией после варикоцелэктомии могут появляться сперматозоиды. По данным одного из этих исследований, микрохирургическая варикоцелэктомия у мужчин с НОА способствует появлению сперматозоидов и повышению вероятности зачатия естественным путем или с использованием ВРТ [1423]. Кроме того, хирургическое лечение оказывает положительное влияние на показатели выделения сперматозоидов и ИКСИ. Эти данные подтверждены в метаанализе; 468 больным с НОА и варикоцеле выполнена варикоцелэктомия или чрескожная эмболизация. У пациентов после варикоцелэктомии показатели выделения сперматозоидов были выше, чем в группе наблюдения (ОШ 2,65; 95% ДИ 1,69–4,14; $p < 0,001$). В 43,9% случаев (диапазон 20,8–55,0%) после операции в эякуляте определялись сперматозоиды. Данные результаты свидетельствуют об улучшении показателей выделения сперматозоидов у мужчин с НОА и клинически проявляющимся варикоцеле, а также о том, что в 44% случаев можно получить сперматозоиды естественным путем. Учитывая низкое качество данных, необходимо тщательно обсуждать с пациентами с НОА и клинически проявляющимся варикоцеле риски и пользу хирургического лечения перед планированием варикоцелэктомии [1413].

Варикоцелэктомия и гипогонадизм

По данным различных исследований, варикоцелэктомия показана пациентам с клинически проявляющимся варикоцеле и гипогонадизмом. Опубликованы результаты метаанализа (n = 712), в котором оценивали эффективность хирургического лечения путем сравнения уровня тестостерона до и после операции. В комбинированном анализе 7 исследований показано, что средний уровень тестостерона увеличился на 34,3 нг/дл (95% ДИ 22,57–46,04, p < 0,00001, I^2 = 0,0%). При сравнении операции и наблюдения выявлено, что у пациентов с гипогонадизмом средний уровень тестостерона увеличился на 105,65 нг/дл (95% ДИ 77,99–133,32), с преимуществом варикоцелэктомии [1424]. К этим результатам необходимо относиться с осторожностью, и для определения рисков и преимуществ хирургического лечения перед ЗГТ в данных условиях следует провести анализ экономической целесообразности. Хотя варикоцелэктомия может быть показана пациентам с гипогонадизмом и клинически проявляющимся варикоцеле, их следует информировать о том, что эффективность хирургического лечения не была изучена в проспективных рандомизированных исследованиях.

9.4.3.3.4. Варикоцелэктомия для вспомогательных репродуктивных технологий и при повышении ФДС

Варикоцелэктомия позволяет улучшить целостность ДНК со средним различием -3,37% (95% ДИ -2,65– -4,09) [1425]. Появляются данные о том, что после хирургического лечения варикоцеле уменьшается ФДС и улучшаются результаты ВРТ [1419, 1420]. В этой связи показания к операции могут быть расширены с включением пациентов с повышенной ФДС. При неэффективности ВРТ (неудача имплантации, эмбриогенеза или привычное невынашивание) и повышенной ФДС можно предлагать хирургическое лечение варикоцеле после тщательного консультирования [1426] и исключения других причин повреждения ДНК [1420, 1427]. Дилемма состоит в том, показано ли лечение пациентам с повышенной ФДС и нормальными показателями эякулята.

В метаанализ четырех ретроспективных исследований, проведенный Estevez и соавт., включены пациенты с бесплодием (без азооспермии) и клинически проявляющимся варикоцеле, которым проводилось ИКСИ (870 циклов; 438 после варикоцелэктомии, 432 – у пациентов контрольной группы). В группе варикоцелэктомии была выше частота наступления клинической беременности (ОШ 1,59, 95% ДИ 1,19–2,12, I2 = 25%) и рождения живых детей (ОШ 2,17, 95% ДИ 1,55–3,06, I2 = 0%). В другом исследовании [1419] оценивали влияние варикоцелэктомии на беременность и частоту рождения живых детей в бесплодных парах в рамках ВРТ при наличии у мужчин олиго- или азооспермии и варикоцеле. В метаанализе (n = 1241) показано, что варикоцелэктомия повышает показатели рождения живых детей в группе мужчин с олигозооспермией (ОШ 1,699) и олиго- и азооспермией (ОШ 1,761). В группе азооспермии и олиго-/азооспермии были выше показатели наступления беременности (ОШ 2,336 и 1,760 соответственно). Кроме того, после варикоцелэктомии были выше показатели рождения живых детей после ВМИ (ОШ 8,360).

9.4.3.4. Лечение

Существует несколько вариантов лечения варикоцеле (табл. 34). По современным данным, из всех вариантов варикоцелэктомии самым эффективным является микрохирургический доступ [1420, 1428]. К сожалению, не проводилось крупных проспективных рандомизированных исследований, в которых бы сравнивалась эффективность различных операций. Тем не менее в сериях наблюдений микрохирургический доступ имеет более низкую частоту осложнений и рецидивов, чем другие методы [1429]. Данная операция требует опыта проведения микрохирургических вмешательств. Другие методы лечения по-прежнему могут выполняться, хотя после них чаще развиваются рецидив и гидроцеле [1430].

Рентгенохирургические операции (склеротерапия и эмболизация) являются малоинвазивными и широкодоступными методами лечения, несмотря на более высокие показатели рецидива по сравнению с микрохирургической варикоцелэктомией (4–27%) [1409]. Робот-ассистированная варикоцелэктомия сопоставима по эффективности с микрохирургической, хотя для определения наиболее эффективного метода необходимо провести более крупные проспективные рандомизированные исследования [1431–1433].

Таблица 34. Частота рецидивов и осложнений, связанных с лечением варикоцеле

Лечение	Ссылки	Частота рецидивов/ перси-стенции, %	Общие осложнения	Специфические осложнения
Антеградная склеротерапия	[1434, 1435]	5–9	Гидроцеле (5,5%), гематома мошонки, инфекционные осложнения, боль в мошонке, атрофия яичка, эпидидимит	Техническая неудача (1–9%), эритема левой паховой области
Ретроградная склеротерапия	[1436, 1437]	6–9,8	Гидроцеле (3,3%), раневая инфекция, боль в мошонке	Техническая неудача (6–7,5%), нежелательные явления при введении контрастного вещества, боль в боку, персистирующий тромбофлебит, перфорация сосуда
Ретроградная эмболизация яичковой вены	[1436, 1438]	3–11	Гидроцеле (10%), раневая инфекция, боль в мошонке	Техническая неудача (7–27%), боль вследствие тромбофлебита, рентгенофлебографические осложнения (например, реакция на контрастное вещество), неправильная установка или миграция эмбола (например, в бедренную вену или правое предсердие), забрюшинное кровотечение, фиброз, обструкция мочеточника, перфорация вены
Открытые операции				
Мошоночный доступ		-	Атрофия яичек, повреждение артерии с риском нарушения кровоснабжения и гангрены яичка, гематома, гидроцеле	
Паховый доступ	[1439, 1440]	2,6–13	Гидроцеле (7,3%), атрофия яичка, эпидидимоорхит, раневая инфекция	Послеоперационная боль из-за рассечения фасции наружной косой мышцы, повреждения бедренно-полового нерва
Высокая перевязка яичковой вены	[1428, 1441]	15–29	Гидроцеле (5–10%), атрофия яичка, отек мошонки	Риск сохранения неперевязанных ветвей наружной яичковой вены
Микрохирургическая паховая или подпаховая перевязка				
яичковой вены	[1429, 1439, 1442, 1443]	0,4	Гидроцеле (0,44%), гематома мошонки	
Лапароскопи-ческая перевязка яичковой вены	[1406, 1428, 1429, 1444, 1445]	3–6	Гидроцеле (7–43%), эпидидимит, раневая инфекция, атрофия яичка вследствие повреждения яичковой артерии, кровотечение	Риск пропуска ветвей наружной яичковой вены, повреждение тонкой кишки, сосудов, нервов; тромбоэмболия легочной артерии; пневмоскротум, перитонит; кровотечение; послеоперационная боль в правом плече (в связи с растяжением диафрагмы при наложении пневмоперитонеума)

9.4.3.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по варикоцеле

Резюме по данным литературы	**УД**
Наличие варикоцеле у некоторых мужчин, начиная с подросткового возраста, связано с прогрессирующим поражением яичек и последующим снижением фертильности	2a
Несмотря на то что лечение варикоцеле у подростков может быть эффективным, существует риск избыточного лечения: в большинстве случаев не наблюдается проблем с фертильностью	3
Лечение варикоцеле показано мужчинам с клинически проявляющимся варикоцеле, олигозооспермией и необъяснимым бесплодием	1a
Несмотря на отсутствие проспективных рандомизированных исследований, по данным метаанализа, после варикоцелэктомии в эякуляте пациентов с НОА могут появляться сперматозоиды	2
Микрохирургический паховый/подпаховый доступ имеет более низкую частоту рецидива и осложнений, чем остальные методы (операция забрюшинным и лапароскопическим доступом), хотя не проводилось рандомизированных исследований	2a
Варикоцеле связано с повышением ФДС, которая снижается после варикоцелэктомии	2a

Рекомендации	**СР**
Лечение варикоцеле показано подросткам с уменьшением объема яичка и прогрессирующим нарушением функции яичка.	Слабая
Мужчинам с бесплодием и нормальными показателями эякулята или пациентам с субклинической формой не показано лечение варикоцеле	Сильная
Лечение варикоцеле при бесплодии показано при клинически проявляющемся варикоцеле, олигозооспермии и необъяснимом бесплодии, если у женщины хороший овариальный резерв для восстановления фертильности	Сильная
Варикоцелэктомия показана пациентам с повышенным уровнем ФДС и необъяснимым бесплодием, если ВРТ неэффективны, например при привычном невынашивании, патологии эмбриогенеза и неудаче имплантации	Слабая

9.4.4. Инфекции мужских добавочных половых желез и бесплодие

9.4.4.1. Введение

Инфекции мочеполовой системы у мужчин относятся к числу потенциально излечимых причин мужского бесплодия [1446–1448]. В соответствии с рекомендациями ВОЗ, к инфекциям мужских добавочных половых желез относят уретрит, простатит, орхит и эпидидимит [1449]. Влияние симптоматических или бессимптомных инфекций на качество эякулята противоречиво [1449]. В систематическом обзоре не выявлено убедительной связи между инфекциями, передаваемыми половым путем, включая *Chlamydia trachomatis*, генитальные микоплазмы, *Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis* и вирусные инфекции, и бесплодием из-за низкого качества опубликованных данных [1450].

9.4.4.2. Диагностика

9.4.4.2.1. Анализ эякулята

Анализ эякулята (см. раздел 9.3.2) помогает диагностировать простатит, а также дает информацию о качестве эякулята. Кроме этого, определение содержания лейкоцитов в эякуляте позволяет дифференцировать воспалительную и невоспалительную форму СХТБ (NIH IIA и NIH IIIB).

9.4.4.2.2. Микробиологические данные

После исключения уретрита и цистита наличие пероксидаз-положительных лейкоцитов в количестве > 10^6 на 1 мл эякулята свидетельствует о воспалительном процессе. В таких случаях проводится бактериологический анализ для выявления основных уропатогенов. Концентрация бактерий в количестве > 10^3 КОЕ/мл в эякуляте рассматривается как значимая бактериоспермия [1451]. Материал необходимо доставлять в лабораторию в тот же день, поскольку время забора может влиять на частоту выявления бактерий и выделения различных штаммов [1452]. В настоящее время не создано идеального диагностического теста для *C. trachomatis* в эякуляте мужчин [1453], но полимеразная цепная реакция обладает самой высокой точностью [1454–1456].

Согласно классическим данным, U. urealyticum обладает патогенными свойствами только при высокой концентрации (> 103 КОЕ/мл эякулята). Такие концентрации уреаплазмы обнаружи-

ваются менее чем в 10% проанализированных образцов [1457]. Колонизация мочеиспускательного канала нормальной микрофлорой затрудняет диагностику микоплазменной инфекции при анализе эякулята [1458].

В метаанализе показано, что *Ureaplasma parvum* и *Mycoplasma genitalium* не связаны с мужским бесплодием, но имеется достоверная связь для *Ureaplasma urealyticum* (ОШ 3,03; 95% ДИ 1,02–8,99) и *Mycoplasma hominis* (ОШ 2,8; 95% ДИ 0,93–3,64) [1459].

Частота выявления вируса папилломы человека (ВПЧ) в эякуляте варьирует от 2 до 31% в общей популяции, и она выше у мужчин с необъяснимым бесплодием (10–35,7%) [1460, 1461]. В систематических обзорах описана связь между мужским бесплодием, неблагоприятными исходами беременности и выявлением ВПЧ [1462–1464]. Необходимо проспективно валидировать полученные данные, чтобы более точно определить клиническое значение ВПЧ в эякуляте. Кроме того, наличие вируса простого герпеса (ВПГ) 2 типа в эякуляте у мужчин с бесплодием связано с ухудшением качества эякулята по сравнению с ВПГ-отрицательными мужчинами с бесплодием [1449]. При этом непонятно, улучшает ли противовирусная терапия фертильность.

9.4.4.2.3. Лейкоциты

Клиническое значение повышения концентрации лейкоцитов в эякуляте противоречиво [1465]. И хотя лейкоспермия является признаком воспаления, она не всегда связана с бактериальной или вирусной инфекцией и поэтому не является достоверным показателем [1466]. В соответствии с классификацией ВОЗ, наличие > 1×10^6 лейкоцитов/мл определяется как лейкоспермия. Только в двух исследованиях проводился анализ содержания лейкоцитов в эякуляте при подтвержденном простатите [1467, 1468]. В них показано, что при простатите количество лейкоцитов в эякуляте больше, чем при отсутствии воспаления (СХТБ, тип NIH IIIB). Необходимо подтверждать лейкоспермию с помощью пероксидазного теста. В настоящее время отсутствуют данные об улучшении показателей оплодотворения после лечения лейкоспермии у пациентов, у которых не выделено возбудителя [1469].

9.4.4.2.4. Качество эякулята

В систематическом обзоре, включавшем исследования типа «случай –контроль», показано отрицательное влияние хронического простатита на количество, подвижность и морфологию сперматозоидов [1470]. *C. trachomatis* и штаммы *Ureaplasma* могут приводить к снижению плотности, подвижности, нарушению морфологии и ФДС. ВПЧ также вызывает снижение плотности, подвижности и повреждение ДНК [1460, 1461]. Штаммы *Mycoplasma* связаны со снижением подвижности сперматозоидов и появлением антиспермальных антител [1449].

9.4.4.2.5. Изменения в семенной плазме

Эластаза в семенной плазме является биохимическим индикатором активности полиморфноядерных лейкоцитов в эякуляте [1448, 1471, 1472]. Различные цитокины вовлечены в процесс воспаления и могут влиять на функции сперматозоидов. В ряде исследований изучалась связь между уровнем интерлейкинов (ИЛ), лейкоцитов и функцией сперматозоидов, но корреляции не обнаружено [1473–1475].

Следует отметить, что ПЖ является основным местом выработки ИЛ-6 и ИЛ-8 в семенной плазме. Цитокины, особенно ИЛ-6, играют важную роль в процессах воспаления мужских половых желез [1476]. Увеличение уровня цитокинов напрямую не связано с количеством лейкоцитов в секрете ПЖ [1477].

9.4.4.2.6. Дисфункция секреции добавочных мужских половых желез

Секреторную функцию ПЖ оценивают путем измерения pH семенной плазмы, уровня лимонной кислоты или транспептидазы γ-глютамина. Инфекция и воспаление, как правило, влияют на концентрацию этих веществ в семенной плазме. Тем не менее не рекомендуется их использовать в качестве диагностических маркеров инфекции добавочных мужских половых желез [1478].

9.4.4.2.7. Свободные радикалы кислорода

У пациентов с бессимптомной инфекцией *C. trachomatis* и *M. hominis* повышен уровень АФК, и он может снижаться на фоне антибактериальной терапии. При этом у мужчин с бесплодием и бессимптомной инфекцией *C. trachomatis* и *M. hominis* определяется низкий уровень АФК, поэтому трудно сделать окончательные выводы [1479]. При хронических урогенитальных инфекциях, связанных с увеличением числа лейкоцитов, может наблюдаться повышение концентрации АФК [1480]. Их биологическое значение при простатите остается неясным [1448].

9.4.4.2.8. Лечение

Лечение хронического простатита обычно направлено на устранение симптомов [1481, 1482]. Цели лечения:

- снижение или эрадикация патогенных микроорганизмов из секрета ПЖ или эякулята;
- нормализация лабораторных показателей воспаления (например, лейкоцитов) и секреторной функции;
- улучшение показателей эякулята, связанных с нарушением фертильности [1483].

При хроническом простатите (ХБП, NIH II) только антибиотикотерапия позволяет устранить симптомы, обеспечить эрадикацию патогенных микроорганизмов и снизить уровень клеточных и гуморальных факторов воспаления в секрете добавочных мужских желез. Хотя антибиотики могут улучшить качество эякулята [1483], не доказано, что лечение хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли увеличивает вероятность оплодотворения [1448, 1484]. Выявление бессимптомной C. trachomatis и M. hominis в эякуляте может коррелировать с нарушением качества эякулята, которое улучшается после антибактериальной терапии, однако для подтверждения этих данных требуются дальнейшие исследования [1479].

9.4.4.3. Эпидидимит

Воспаление придатка яичка обычно проявляется односторонней болью и отеком, обычно с острым началом. Среди сексуально активных мужчин младше 35 лет эпидидимит чаще всего вызывается C. trachomatis или N. gonorrhoea [1485, 1486]. Эпидидимит, связанный с ИППП, обычно сочетается с уретритом. Эпидидимит, вызванный другими уропатогенами, связан с инфекцией мочевыводящих путей и, как правило, наблюдается у мужчин старше 35 лет [1487].

9.4.4.3.1. Диагностика

9.4.4.3.1.1. Анализ эякулята

В спермограмме, которую необходимо анализировать согласно руководству ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека (5-е издание), могут определяться стойкие воспалительные изменения. В большинстве случаев наблюдается транзиторное снижение числа сперматозоидов и их подвижности [1485, 1488, 1489]. Посев эякулята позволяет выявить патогенные микроорганизмы. Наиболее серьезные последствия двустороннего эпидидимита включают развитие стеноза протока придатка, снижение числа сперматозоидов и азооспермию (см. раздел 9.3.2).

9.4.4.3.1.2. Лечение

Лечение эпидидимита приводит:

- к эрадикации возбудителя инфекции;
- устранению симптомов и признаков болезни;
- профилактике поражения яичек;
- профилактике передачи инфекции;
- снижению риска развития осложнений (например, бесплодия и хронической боли).

Если у пациента выявлен или подозревается эпидидимит, вызванный *N. gonorrhoea* или *C. trachomatis*, необходимо рекомендовать обследование и лечение полового партнера [1490].

9.4.4.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по инфекциям мужских половых желез

Резюме по данным литературы	**УД**
Связь инфекций мужских половых желез с бесплодием у мужчин не доказана	3
Антибактериальная терапия часто приводит только к эрадикации микроорганизмов, не оказывая положительного влияния на воспалительный процесс. Она не способствует обратному развитию возможных функциональных и анатомических нарушений	2a
Хотя антибактериальная терапия при инфекциях мужских половых желез может привести к улучшению качества эякулята, она не всегда увеличивает вероятность оплодотворения	2a

Рекомендации	**СР**
На фоне лечения инфекций добавочных мужских половых желез качество эякулята может улучшиться, хотя это не всегда приводит к увеличению вероятности наступления беременности	Слабая
К настоящему времени не получено убедительных данных о том, улучшают ли антибактериальные препараты и антиоксиданты фертильность у мужчин с бесплодием и лейкоспермией	Слабая
При подозрении или подтверждении ИППП у пациента с инфекцией добавочных мужских половых желез рекомендуется проводить обследование и лечение полового партнера	Сильная

9.5. Неинвазивное лечение мужского бесплодия

9.5.1. Идиопатическое мужское бесплодие и ОАТ-синдром

ОАТ-синдром проявляется снижением количества и подвижности сперматозоидов, а также изменением морфологии. ОАТ-синдром может быть связан с различными причинами, хотя в большом числе случаев не удается определить этиологию [73, 1324].

9.5.2. Эмпирическое лечение

9.5.2.1. Изменение образа жизни

Факторы окружающей среды и образа жизни могут вносить вклад в идиопатическое бесплодие, оказывая аддитивное действие при соответствующем генетическом фоне [73, 1324]. По этой причине изменение образа жизни может иметь положительное влияние на параметры эякулята (см. ниже).

9.5.2.1.1. Снижение веса

Ряд авторов изучали влияние снижения веса на фертильность мужчин. В неконтролируемых исследованиях показано улучшение параметров эякулята на фоне снижения веса [73, 1491, 1492]. При этом в рандомизированных исследованиях получены более противоречивые данные. В частности, в метаанализе, включавшем 28 когортных исследований (n = 1022), не выявлено улучшения качества эякулята и функции сперматозоидов после бариатрических операций у мужчин с морбидным ожирением [1493]. Данные по ВРТ отсутствуют. Важно понимать, что снижение веса положительно влияет на вторичный гипогонадизм, связанный с ожирением, и может быть эффективно в парах, обращающихся по поводу бесплодия, и это важно для общего здоровья мужчины [1491, 1493].

9.5.2.1.2. Физическая активность

ВОЗ рекомендует регулярную физическую активность для профилактики и снижения риска ряда хронических заболеваний в долгосрочной перспективе [1494]. В метаанализе показано, что физическая активность умеренной (20–40 метаболических единиц в неделю) или даже высокой интенсивности (40–80 метаболических единиц в неделю) положительно влияет на параметры эякулята [1495]. Кроме того, аналогично снижению веса, наблюдается улучшение гормонального профиля [1496].

9.5.2.1.3. Курение

Согласно эпидемиологическим данным, около 1/3 мужчин репродуктивного возраста курят. В Европе отмечаются самые высокие показатели среди всех регионов, охваченных ВОЗ [1497]. В крупном метаанализе, включавшем 12 исследований (n = 5865), убедительно показана отрицательная связь между курением и параметрами эякулята [1497]. По данным экспериментальных исследований на крысах, никотин оказывает дозозависимое отрицательное влияние на сперматозоиды. При отказе от курения показатели спермограммы улучшаются [1498]. Клинические результаты отсутствуют, но в серии наблюдений показано улучшение показателей эякулята через три месяца после отказа от курения [1499]. Аналогичные данные получены в неконтролируемом исследовании, в котором наблюдалось улучшение результатов ВРТ после отказа мужчин от курения [1500].

9.5.2.1.4. Употребление алкоголя

В крупном метаанализе, включавшем 15 срезовых исследований (n = 16 395), показано, что умеренное употребление алкоголя не ухудшает параметры эякулята, а чрезмерное употребление алкоголя негативно сказывается на фертильности мужчин [1501]. Как и для снижения веса, тяжелое хроническое злоупотребление этанолом (более двух напитков в сутки [1502]) приводит к снижению уровня тестостерона, который восстанавливается после отказа от алкоголя [1503].

9.5.2.2. Терапия антиоксидантами

Воспаление является положительной реакцией организма для преодоления влияния вредных стимулов. При этом хроническое воспаление может иметь отрицательные биохимические и метаболические эффекты, обусловливающие ряд заболеваний. Окислительный стресс считается одним из наиболее важных факторов в патогенезе идиопатического бесплодия. АФК, как конечный продукт окислительного стресса, могут нарушать функцию сперматозоидов, воздействуя на нескольких уровнях, включая пероксидацию липидов плазматической мембраны, и влиять на подвижность сперматозоидов, акросомальную реакцию и созревание хроматина, приводя к повышению ФДС [1504]. Уровень АФК в семенной плазме отрицательно связан с результатами ВРТ [1505]. Тем не менее в литературе представлены противоречивые данные о роли антиоксидантной терапии у мужчин с бесплодием. В Кокрейновском метаанализе, включавшем 34 рандомизированных исследования (n = 2876 пар), в кото-

ром использовали различные антиоксиданты, авторы пришли к выводу о положительном влиянии на показатели рождения живых детей и наступления беременности в парах с субфертильностью при использовании ВРТ [1506]. Аналогичные результаты получены в метаанализе, включавшем 61 исследование (n = 6264 мужчины с бесплодием в возрасте от 18 до 65 лет) [1507].

Следует отметить, что во всех вышеописанных исследованиях есть важные ограничения. В частности, рандомизированные исследования имели низкое качество с высоким риском искажений из-за плохо описанной рандомизации, неполного описания клинических результатов, включая показатели рождения живых детей и наступления клинической беременности, высокой пропорции пациентов, не завершивших исследование, а также неточностей вследствие низкой частоты явлений и небольшого общего размера выборки [1507]. В заключение, нельзя дать убедительных рекомендаций по специфическим антиоксидантам и/или лечебным режимам для улучшения показателей эякулята и увеличения частоты наступления беременности [1507].

9.5.2.3. Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов

СМЭР предлагаются в качестве эмпирической терапии идиопатического бесплодия. Возможный механизм действия основан на блокировании эстрогеновых рецепторов на уровне гипоталамуса, что приводит к стимуляции секреции ГнРГ и увеличению пульсового выброса гонадотропинов. Это способствует стимулированию сперматогенеза и является основанием для назначения СРЭМ пациентам с олигозооспермией [1508]. В первом метаанализе (n = 459), включавшем семь рандомизированных исследований, из которых только пять были плацебоконтролируемыми, авторы пришли к выводу, что СРЭМ не повышают частоту наступления беременности [1509]. Эти результаты подтверждены в последующем Кокрейновском обзоре, опубликованном через год, с включением большего количества исследований (n = 10 и 738 мужчин), хотя отмечено положительное влияние на уровень гормонов. Позднее Chua и соавт. провели метаанализ данных 11 рандомизированных исследований и показали, что СРЭМ повышают частоту наступления беременности [1510]. Кроме того, наблюдалось улучшение параметров эякулята и уровня гормонов. Аналогичные результаты получены в самом последнем обновлении метаанализа, включавшем 16 исследований [1508]. Необходимо отметить низкое качество включенных исследований и тот факт, что лишь в части из них был плацебо-контроль. В заключение, несмотря на положительные результаты применения СРЭМ у мужчин с идиопатическим бесплодием, из-за низкого качества публикаций нельзя сделать окончательные выводы. Более того, в литературе могут недооцениваться осложнения терапии СРЭМ.

9.5.2.4. Ингибиторы ароматазы

Ароматаза, фермент, входящий в состав цитохрома p450, присутствует в яичках, ПЖ, головном мозге, костях и жировой ткани у мужчин. Она превращает тестостерон и андростендион соответственно в эстрадиол и эстрон. Эстрадиол по механизму отрицательной обратной связи подавляет синтез гонадотропинов в гипоталамусе и гипофизе, тем самым угнетая сперматогенез. Ингибиторы ароматазы могут снижать выработку эстрогенов, обратимо блокируя изоферменты 2A6 и 2C19 комплекса ароматазы цитохрома p450, что приводит к более выраженному пульсовому выделению ГнРГ, стимулирующему гипофиз с повышением выработки ФСГ [1511–1514]. Ароматазная активность связана с мужским бесплодием, характеризующимся тестикулярной дисфункцией с низким уровнем тестостерона и/или отношением тестостерона к эстрадиолу. Ингибиторы ароматазы повышают выработку эндогенного тестостерона и улучшают сперматогенез у мужчин с бесплодием, хотя это применение нерецептурное [1515]. Стероидные (тестолактон) и нестероидные (анастрозол и летрозол) ингибиторы улучшают гормональный фон и параметры эякулята у пациентов с бесплодием и имеют приемлемый профиль безопасность, хотя необходимо провести проспективные рандомизированные исследования, чтобы точнее оценить эффективность ингибиторов ароматазы в данной группе [1513, 1515].

Рекомендации	**СР**
Изменения образа жизни, включая снижение веса и увеличение физической активности, отказ от курения и уменьшение потребления алкоголя, позволяют улучшить качество эякулята и увеличить вероятность наступления беременности для пациентов с идиопатическим ОАТ-синдромом	Слабая
В настоящее время нельзя дать убедительных рекомендаций по назначению антиоксидантов пациентам с идиопатическим бесплодием, хотя они позволяют улучшить параметры эякулята	Слабая
В настоящее время нельзя дать убедительных рекомендаций по назначению СМЭР пациентам с идиопатическим бесплодием	Слабая
В настоящее время нельзя дать убедительных рекомендаций по назначению стероидных (тестолактон) или нестероидных (анастрозол и летрозол) ингибиторов ароматазы пациентам с идиопатическим бесплодием, даже перед операциями на мошонке	Слабая

9.5.3. Гормональная терапия

9.5.3.1. Гонадотропины

ФСГ отвечает за начало сперматогенеза и рост яичек в пубертатном возрасте. Роль ФСГ после пубертатного возраста до конца не изучена. ЛГ стимулирует выработку тестостерона в яичках, но из-за короткого периода полувыведения он не подходит для клинического применения. ХГЧ действует аналогично ЛГ и может назначаться для стимуляции выработки тестостерона у мужчин с нарушением функции гипоталамо-гипофизарной оси. ХГЧ может стимулировать сперматогенез в достаточной степени у мужчин с гипопитуитаризмом, который развился после нормального пубертатного возраста. Следовательно, лечение пациентов с вторичным гипогонадизмом зависит от того, когда появились нарушения гипоталамо-гипофизарной оси, до или после пубертатного возраста [5].

9.5.3.2. Вторичный гипогонадизм

(a) Начало до пубертатного возраста

При врожденных нарушениях, приводящих к низкому уровню гонадотропинов, размер яичек составляет < 4 см^3 и/или имеется крипторхизм. Размер яичек не превышает 4 см^3, если не происходило воздействия гонадотропинов. В таких случаях показана комбинированная терапия с подкожным введением ХГЧ и ФСГ или ГнРГ в виде пульс-терапии с помощью подкожной помпы [1516]. Терапия ГнРГ должна иметь пульсовой характер, с целью чего применяются специальные устройства для внутривенного или подкожного введения, которые могут снижать комплаентность. Кроме того, терапия ГнРГ может применяться только у пациентов с сохранившейся гонадотропной активностью гипофиза [5]. Что касается терапии гонадотропинами, вначале обычно назначают ХГЧ и титруют дозу для достижения нормального уровня тестостерона. Также можно вначале назначить ФСГ в режиме монотерапии или комбинации с ХГЧ [105]. ХГЧ вводится два раза в неделю. Пациентам с врожденным вторичным гипогонадизмом назначают высокие дозы, начиная с 1000 МЕ два раза в неделю. Уровень тестостерона необходимо оценивать каждые две недели с увеличением дозы ХГЧ до 2000, 3000, 4000 и 5000 МЕ два-три раза в неделю, пока не будут достигнуты средненормальные значения [1517–1520]. Если на фоне высокой дозы ХГЧ не достигается нормальный уровень тестостерона, следует предположить первичную тестикулярную недостаточность, возможно вследствие крипторхизма или нарушения развития яичка. ХГЧ также применяется для стимуляции опущения яичка в мошонку у пациентов с крипторхизмом. После определения необходимой дозы ХГЧ и достижения нормального уровня тестостерона при условии, что он вырабатывается в яичках, необходимо назначить ХГЧ по 75–150 МЕ три раза в неделю подкожно. Мужчинам с объемом яичка < 4 см^3, как правило, требуется доза 150 МЕ три раза в неделю. Трофический ответ яичек на ФСГ может варьировать от отсутствия роста до достижения объема 12–15 см^3 [1521]. Трофический ответ обычно свидетельствует об усилении сперматогенеза. Начало сперматогенеза может определяться после трех месяцев терапии ФСГ, но может также возникать через 18 месяцев лечения [1519–1521]. Низкая исходная концентрация сперматозоидов не свидетельствует о плохом ответе на терапию гонадотропинами [1522]. Анализ эякулята необходимо проводить каждые три месяца. В таких случаях пациенты могут быть фертильными при намного меньшем количестве сперматозоидов, чем 20 млн/мл, благодаря высокой пропорции подвижных клеток. Терапия ФСГ перед назначением ГнРГ также эффективна в стимулировании роста яичка и фертильности у мужчин с врожденным гипогонадотропным гипогонадизмом [1523]. Большой исходный объем яичка является наиболее точным прогностическим фактором индукции нормального сперматогенеза [1524].

(b) Начало после пубертатного периода (вторичное)

Если вторичный гипогонадизм развивается после пубертатного возраста, для стимуляции сперматогенеза вначале проводится монотерапия ХГЧ. Дозы ХГЧ для подкожного введения ниже, чем у пациентов с дебютом в препубертатном периоде; предложена стартовая доза 250 МЕ два раза в неделю, а при достижении нормального уровня тестостерона дозу ХГЧ можно повысить до 2000 МЕ два раза в неделю, как при дебюте в препубертатном периоде. Если беременность не наступает, необходимо сдавать спермограмму каждые три месяца для оценки эффективности. При недостаточной стимуляции сперматогенеза следует добавить ФСГ (75 МЕ три раза в неделю, с увеличением до 150 МЕ три раза в неделю, если необходимо). Кроме того, можно с самого начала назначить комбинацию ФСГ и ХГЧ, которая более эффективна при вторичном гипогонадизме [105]. Высокоочищенный ФСГ, выделенный из мочи, сопоставим по эффективности с рекомбинантным ФСГ [105].

Большой исходный объем яичка является хорошим прогностическим фактором ответа на терапию гонадотропинами [1524]. В одной публикации показано, что ранее проводимая терапия тестостероном отрицательно влияет на эффективность гонадотропинов у пациентов с вторич-

ным гипогонадизмом [1524]. При этом в метаанализе не подтверждено отрицательное влияние ЗГТ на фертильность в этой группе пациентов [105].

Лечение гиперпролактинемии, подавляющей синтез гонадотропинов и вызывающей субфертильность, вне зависимости от этиологии (включая аденому гипофиза) включает агонисты дофамина или отмену препарата, приводящего к гиперпролактинемии. К агонистам дофамина относят бромокриптин, каберголин и хинаголид.

9.5.3.3. Первичный гипогонадизм

В литературе не представлено убедительных данных по эффективности терапии гонадотропинами при классической тестикулярной недостаточности. Также отсутствуют данные по улучшению сперматогенеза у пациентов с первичным гипогонадизмом при использовании других гормональных препаратов (включая СРЭМ и ингибиторы ароматазы) [74, 1525].

9.5.3.4. Идиопатическое мужское бесплодие

В ряде публикаций показано, что терапия ФСГ улучшает показатели эякулята у мужчин с идиопатической олигозооспермией и нормальным уровнем ФСГ (от 1,5 до 8 мМЕ/мл). Кроме того, ФСГ снижает показатель ФДС и нормализует уровень антимюллерова гормона и ингибина [1526–1529]. Для достижения тестикулярного ответа более эффективны высокие дозы ФСГ. По данным Кокрейновского систематического обзора, включавшего 6 рандомизированных исследований (n = 456) с различными протоколами лечения и периодами наблюдения, терапия ФСГ повышает частоту рождения живых детей и наступления беременности по сравнению с плацебо и отсутствием лечения. При этом не выявлено различий между группами при поправке на использование ИКСИ и ВМИ [1530]. В метаанализе, включавшем 15 исследований (более 1200 пациентов), получены аналогичные данные по терапии ФСГ в отношении частоты наступления беременности при естественном зачатии и использовании ВРТ [1531]. При азооспермии терапия ФСГ позволяет повысить эффективность TESE-ИКСИ в отношении частоты выделения сперматозоидов, оплодотворения и наступления беременности по сравнению с отсутствием лечения [1532]. Только в одном исследовании показано, что у пациентов с НОА комбинированная терапия ХГЧ и ФСГ повышает вероятность выделения сперматозоидов [1533]. Монотерапия ХГЧ перед TESE не способствует повышению частоты выделения сперматозоидов у пациентов с НОА [1534].

9.5.3.5. Прием анаболических стероидов

При развитии олигозооспермии или азооспермии на фоне приема анаболических стероидов требуется их отмена. В настоящее время не получено убедительных данных по лечению данного состояния, поэтому рекомендации основаны на сериях наблюдений и клиническом опыте. Нормальное количество и качество сперматозоидов восстанавливается, как правило, через 6–12 месяцев. Если изменения сохраняются после этого периода, для стимуляции сперматогенеза можно использовать ХГЧ, в том числе в комбинации с ФСГ в качестве альтернативы кломифену [1535].

9.5.3.6. Рекомендации по гормональному лечению мужского бесплодия

Рекомендации	**СР**
При гипогонадотропном гипогонадизме (вторичном), включая врожденные причины, показана комбинированная терапия ХГЧ и ФСГ (рекомбинантный ФСГ; высокоочищенный ФСГ) или пульс-терапия ГнРГ с использованием помпы	Сильная
При гипогонадотропном гипогонадизме для индукции сперматогенеза эффективна лекарственная терапия (ХГЧ, человеческие менопаузальные гонадотропины, рекомбинантный ФСГ, высокоочищенный ФСГ)	Сильная
Терапия ГнРГ выше по стоимости и не превосходит по эффективности терапию гонадотропинами для лечения гипогонадотропного гипогонадизма	Сильная
Терапия ФСГ может улучшать сперматогенез у пациентов с идиопатической олигозооспермией и нормальным уровнем ФСГ	Слабая
Нельзя дать убедительные рекомендации по применению высоких доз ФСГ у пациентов с идиопатическим бесплодием перед (микро-)TESE, поэтому такая терапия не показана на рутинной основе	Слабая
Для лечения мужского бесплодия не показана ЗГТ	Сильная
ЗГТ показана пациентам с симптомами первичного и вторичного гипогонадизма, которые не заинтересованы в репродуктивной функции	Сильная
Агонисты дофамина могут улучшить сперматогенез при наличии гиперпролактинемии	Слабая

9.6. Инвазивное лечение мужского бесплодия

9.6.1. Обструктивная азооспермия

ОА представляет собой отсутствие сперматозоидов в осадке центрифугированного эякулята вследствие обструкции [1536]. ОА встречается реже, чем НОА, и выявляется у 20–40% мужчин с азооспермией [1537, 1538]. У мужчин с ОА яички обычно нормальных размеров, уровень ФСГ в норме, но придатки яичек увеличены в размерах [1539]. У пациентов с нарушением позднего созревания сперматозоидов может быть нормальный уровень гонадотропинов и размер яичка, и дифференцировать НОА от ОА можно только при хирургической ревизии. В ряде случаев могут отсутствовать семявыносящие протоки с одной или обеих сторон. Нарушение проходимости у мужчин с первичным бесплодием чаще всего выявляется на уровне придатка яичка.

9.6.1.1 Классификация обструктивной азооспермии

9.6.1.1.1. Интратестикулярная обструкция

Интратестикулярная обструкция составляет 15% всех случаев ОА [1540]. Врожденные формы встречаются реже, чем приобретенные (например, поствоспалительные или посттравматические обструкции) (табл. 35).

9.6.1.1.2. Обструкция на уровне придатка яичка

ОА чаще всего обусловлена обструкцией на уровне придатка яичка, которая наблюдается в 30–67% случаев [1540–1543]. Врожденная обструкция на уровне придатка яичка чаще всего манифестирует как ВДОСП, которое в 82% случаях связано как минимум с одной мутацией гена муковисцидоза [1543]. Другой причиной врожденной обструкции на уровне придатков яичек могут быть хронические синопульмональные инфекции (синдром Юнга) [1544]. Приобретенные формы ОА чаще всего развиваются вследствие инфекции, а именно острых (например, гонококкового) или субклинических форм (например, хламидийного) эпидидимита [1545, 1546]. Другими причинами могут быть травма или хирургическое вмешательство (табл. 35) [1547, 1548].

9.6.1.1.3. Обструкция на уровне семявыносящих протоков

Непроходимость на уровне семявыносящих протоков считается самой частой причиной приобретенной ОА после вазэктомии (табл. 35) [1545]. Приблизительно 2–6% мужчин после хирургической контрацепции обращаются за восстановлением проходимости семявыносящих протоков (см. рекомендации по мужскому бесплодию 2019 г.). Обструкция семявыносящего протока также может быть осложнением операций по поводу паховых грыж [1549, 1550]. Наиболее частая врожденная причина обструкции семявыносящих протоков – ВДОСП часто сопровождается муковисцидозом. Односторонняя агенезия или частичный дефект семявыносящего протока связаны с аномалиями контралатерального протока или агенезией почек в 80 и 26% случаев соответственно [1245].

9.6.1.1.4. Обструкция на уровне семявыбрасывающих протоков

Обструкция на уровне семявыбрасывающего протока наблюдается приблизительно у 1–5% мужчин с ОА [98]. Она может развиваться вследствие воспаления, камней одного или обоих протоков или сдавления кистой (табл. 35) [1380, 1381]. Обструкция из-за кист обычно носит врожденный характер (например, киста мюллерова протока или киста мочеполового синуса/семявыбрасывающего протока). Кисты локализуются в медиальной части ПЖ. В аномалиях мочеполового синуса один или оба семявыбрасывающих протока опорожняются в кисту [1552], тогда как при аномалиях мюллерова протока семявыбрасывающие протоки смещены латерально и сдавлены кистой [1553]. Парамедианные или латеральные внутрипростатические кисты встречаются в редких случаях [1554]. Поствоспалительная обструкция семявыбрасывающих протоков, как правило, развивается вторично к уретропростатиту [1555]. Врожденная или приобретенная полная обструкция семявыбрасывающих протоков обычно проявляется небольшим объемом эякулята, уменьшением уровня или отсутствием семенной фруктозы и кислым pH семенной плазмы. Семенные пузырьки, как правило, расширены (переднезадний диаметр > 15 мм), также как и семявыбрасывающие протоки [1551, 1555–1557].

9.6.1.1.4.1. Функциональная обструкция дистальной части семявыносящих протоков

Функциональная обструкция дистальной части семявыносящих протоков может быть связана с локальной нейрогенной дисфункцией [1558]. Это патологическое состояние часто ассоциируется с уродинамическими расстройствами. Нарушения проходимости могут быть идиопатическими или связанными с повреждением спинного мозга, рассеянным склерозом, забрюшинной лимфодиссекцией, операциями на органах малого таза, приемом СИОЗС, α-блокаторов и типичных нейролептиков [1559].

Таблица 35. Причины обструкции семенных путей

Придаток
Инфекция (острый/хронический эпидидимит)
Травма
Ятрогенная обструкция (микрохирургическая аспирация сперматозоидов из придатка (MESA), пластика оболочек яичка, другие операции на мошонке)
Врожденная обструкция придатка (обычно проявляется как ВДОСП)
Другие врожденные формы обструкции придатка (синдром Юнга)
Семявыносящий проток
Вазэктомия
Вазотомия/вазография (при несоблюдении техники)
Ятрогенная обструкция (операции на мошонке; герниопластика)
Врожденное одно- или двустороннее отсутствие семявыносящих протоков
Семявыбрасывающие протоки
Кисты (мюллерова протока, маточки, ПЖ; семенных пузырьков)
Инфекция (острый/хронический эпидидимит)
Травма
Ятрогенная обструкция
Функциональная обструкция
Идиопатическая/приобретенная локальная нейрогенная дисфункция

9.6.1.2. Диагностика

9.6.1.2.1. Клинический анамнез

Сбор анамнеза проводится по тем же пунктам, что и при мужском бесплодии в целом (см. раздел 10.3). Факторы риска обструкции включают ранее проведенное хирургическое лечение, ятрогенное повреждение при пластике паховой грыжи, орхипексии или пластике оболочек яичка.

9.6.1.2.2. Физикальное исследование

Физикальное исследование проводится аналогично общим принципам при мужском бесплодии. На ОА указывает объем по крайней мере одного яичка > 15 см^3, хотя яички могут быть меньше по объему в следующих случаях:

- сочетание ОА и частичной тестикулярной недостаточности;
- увеличение и уплотнение придатка яичка;
- узелки в придатке яичка или семявыносящих протоках;
- отсутствие или частичная атрезия семявыносящего протока;

9.6.1.2.3. Анализ эякулята

Азооспермия подразумевает отсутствие сперматозоидов после центрифугирования при 400-кратном оптическом увеличении. В соответствии с рекомендациями ВОЗ, необходимо проведение по крайней мере двух анализов эякулята (см. раздел 10.3) [1536, 1560]. При небольшом объеме эякулята необходимо провести анализ постэякуляторной мочи на наличие сперматозоидов. Отсутствие сперматозоидов и незрелых герминогенных клеток в эякуляте свидетельствует о полной обструкции на уровне семявыносящего протока.

9.6.1.2.4. Уровень гормонов

Уровень ФСГ и ингибина В в крови может быть нормальным, что не исключает тестикулярную природу азооспермии (например, НОА). Хотя уровень ингибина В является хорошим показателем интегральной функции клеток Сертоли, тесно связанной с состоянием сперматогенеза, его диагностическая точность не превышает показатели для ФСГ, поэтому его не рекомендуется широко использовать в клинической практике [1561].

9.6.1.2.5. Генетическое тестирование

Отсутствие при пальпации семявыносящего протока с одной или обеих сторон должно настораживать в отношении мутации гена CFTR. Любому пациенту с одно- или двусторонним отсутствием семявыносящего протока или агенезией семенного пузырька показан анализ на ген CFTR [1562].

9.6.1.2.6. Биопсия яичка

Биопсию яичка следует комбинировать с TESE с целью криоконсервации сперматозоидов. Хотя диагностическая или изолированная биопсия яичка [1563] является наиболее важным прогностическим фактором сперматогенеза и выделения сперматозоидов, рабочая группа не рекомендует выполнять биопсию (включая тонкоигольную аспирационную биопсию (ТАБ)) без одновременного забора сперматозоидов, чтобы избежать повторной инвазивной процедуры. Кроме того, даже у пациентов с выраженными нарушениями сперматогенеза (Сертоли-клеточный синдром) могут определяться очаговые зоны сперматогенеза [1564, 1565].

9.6.1.3. Лечение

Получение сперматозоидов

9.6.1.3.1. Интратестикулярная обструкция

Рекомендуется выполнять TESE, поскольку только она позволяет получить сперматозоиды у пациентов с ОА.

9.6.1.3.2. Обструкция на уровне придатка яичка

Пациентам с ВДОСП показана микрохирургическая (MESA) или чрескожная аспирация сперматозоидов из придатка (PESA) [1566]. К другим вариантам относятся TESE и чрескожные техники, например аспирация сперматозоидов из яичка (TESA) [1567]. Источник сперматозоидов, используемых при ИКСИ в случае ОА, и этиология обструкции не влияют на показатели оплодотворения, наступления беременности или невынашивания [1568]. Как правило, одна процедура MESA позволяет получить достаточное количество генетического материала для нескольких циклов ИКСИ [1569] с высокими показателями оплодотворения и наступления беременности [1570]. Пациентам с ОА вследствие приобретенной обструкции на уровне придатка яичка при условии хорошего овариального резерва у партнерши рекомендуется выполнять микрохирургическую эпididимовазостомию [1571]. Описаны различные методики, включая концевой анастомоз и инвагинацию [1572].

Анатомическая реканализация после операции может занять от 3 до 18 месяцев. По данным систематического обзора, время до восстановления проходимости эпididимовазостомы составляет 2,8–6,6 месяца. Показатели обструкции в отдаленном периоде варьируют от 1 до 50% [1573]. Перед микрохирургическим вмешательством (и во всех случаях, когда невозможна реканализация) необходимо интраоперационно аспирировать сперматозоиды из придатка яичка путем MESA для криоконсервации с целью последующего использования при ИКСИ [1555]. Проходимость восстанавливается в 65–85% случаев, а общая частота наступления беременностей составляет 21–44% [1548, 1574]. Успех реканализации может снижаться в зависимости от изменений, выявленных до или во время операции. Робот-ассистированная эпididимовазостомия имеет сопоставимую эффективность, однако необходимо провести более крупные исследования [1431].

9.6.1.3.3. Обструкция семявыносящего протока после вазэктомии

В случае проксимальной обструкции семявыносящего протока после вазэктомии показано микрохирургическое восстановление проходимости. Средние взвешенные показатели проходимости и наступления беременности после операции составляют 90–97 и 52–73% соответственно [1548, 1574]. Среднее время до восстановления проходимости составляет 1,7–4,3 месяца при низкой частоте обструкции в отдаленном периоде (0–12%) [1573]. Робот-ассистированная вазовазостомия имеет сопоставимую эффективность, но необходимо провести более крупные исследования, чтобы определить ее преимущества перед стандартными микрохирургическими операциями, включая анализ экономической эффективности [1431].

Если при интраоперационном исследовании жидкости из семявыносящего протока не обнаружено сперматозоидов, следует предполагать наличие вторичной обструкции на уровне придатка яичка, особенно если семенная жидкость из проксимального отдела протока представлена тонкими нитями по типу «зубной пасты». В таких случаях показано выполнение микрохирургической вазоэпididимостомии [1575–1577]. Одновременно можно провести забор сперматозоидов для последующей криоконсервации и использования для ИКСИ. Необходимо консультировать пациентов соответствующим образом.

9.6.1.3.4. Обструкция дистальной части семявыносящего протока

Обычно невозможно исправить протяженные двусторонние дефекты семявыносящего протока, образующиеся при непреднамеренном пересечении/иссечении протока при герниопластике в раннем

детстве или предшествующей орхипексии. В этих случаях применяют методы TESE/MESA/PESA или аспирацию сперматозоидов из проксимальной части семявыносящего протока [1578] для последующей криоконсервации сперматозоидов и ИКСИ. Необходимо консультировать пациентов с РПЖ, которые проявляют интерес к сохранению фертильности, по поводу криоконсервации [1579].

9.6.1.3.5. Обструкция семявыбрасывающего протока

Лечение при обструкции семявыбрасывающего протока зависит от этиологии поражения. При поствоспалительных обструкциях, а также обструкции, вызванной кистой, показана трансуретральная резекция выходных отделов семявыбрасывающих протоков [1551, 1555]. Резекция может привести к удалению части семенного бугорка. В случаях обструкции, вызванной срединной интрапростатической кистой, проводится ее рассечение, иссечение или аспирация [1551, 1555].

Интраоперационное ТРУЗИ делает эту процедуру безопаснее. Если оценка дистальной части протоков проводится интраоперационно, введение метиленового синего (хромотубация) в семявыносящий проток позволяет подтвердить восстановление проходимости семявыбрасывающих протоков. Показатели наступления беременности после трансуретральной резекции семявыносящих протоков составляют 20–25% [1380, 1551, 1580]. Осложнения включают эпидидимит, инфекцию мочевыводящих путей, макрогематурию, гематоспермию, азооспермию (в случае частичной обструкции дистальной части семявыбрасывающего протока) и рефлюкс мочи в семявыбрасывающие протоки и семенные пузырьки [1551].

Другие варианты лечения обструкции семявыносящих протоков включают везикулоскопию для удаления детрита или камней и баллонную дилатацию и лазерную инцизию при кальцинатах, выявленных на УЗИ [1581]. Альтернативой резекции служат MESA, PESA, TESE, аспирация сперматозоидов из проксимальной части семявыносящего протока или семенных пузырьков под контролем УЗИ.

9.6.1.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по ОА

Резюме по данным литературы	**УД**
У пациентов с азооспермией или тяжелой олигозооспермией при нормальном размере яичек и нормальном уровне гормонов часто встречается обструкция семенных путей	3

Рекомендации	**СР**
При азооспермии, вызванной обструкцией на уровне придатка яичка или семявыносящего протока, при условии хорошего овариального резерва у партнерши стандартными методами являются микрохирургическая вазовазостомия и эпидидимовазостомия	Сильная
Необходимо проводить забор сперматозоидов с помощью MESA, TESE, PESA или TESA в качестве дополнения к реконструктивной операции, при состояниях, когда хирургическое лечение невыполнимо или когда овариальный резерв партнерши ограничен или пациент отказывается от хирургической реконструкции и пара предпочитает напрямую перейти к ИКСИ	Сильная

9.6.2. Необструктивная азооспермия

НОА определяется как отсутствие сперматозоидов в спермограмме после центрифугирования, как правило, при нормальном объеме эякулята. Диагноз НОА необходимо подтверждать не менее чем в двух последовательных анализах [1582]. Тяжелые нарушения сперматогенеза, наблюдаемые при НОА, часто являются следствием первичной тестикулярной дисфункции или могут быть связаны с нарушением функции гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси.

9.6.2.1. Диагностика необструктивной азооспермии

Диагностика НОА основана на результатах двух последовательных анализов эякулята, в которых определяется азооспермия. Кроме того, необходимо исключить ОА. Пациентам с НОА показано тщательное обследование, направленное на выявление генетически передаваемых состояний, потенциально излечимых причин азооспермии и возможных сопутствующих заболеваний, важных для здоровья (рак яичка и гипогонадизм (любого типа)). В каждом случае необходимо изучать медицинский анамнез (например, крипторхизм, гонадотоксичная терапия по поводу рака), включая социально-демографические факторы [1583], наряду с физикальным исследованием для выявления состояний, потенциально приводящих к азооспермии, и исключением

сопутствующих заболеваний, часто связанных с азооспермией. НОА может быть первым признаком опухоли гипофиза или ГОЯ [1584–1586]. У пациентов с НОА также повышен риск выявления злокачественной опухоли [1587]. Кроме того, у пациентов с НОА чаще встречаются другие системные патологии, включая метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа, остеопороз и ССЗ, по сравнению с больными с нормозооспермией [1588–1590]. Таким образом, обследование мужчины с бесплодием позволяет стратифицировать отдаленный риск других сопутствующих состояний [1591].

Пациентам с НОА необходимо проводить генетические тесты для выявления генетических изменений. Как обсуждалось в разделе 10.3, следует выполнять анализ кариотипа [1208, 1209], скрининг микроделеций Y-хромосомы [1259, 1592] и гена, кодирующего CFTR, с целью исключения сопутствующих мутаций и ВДОСП [1240, 1241]. Пары должны пройти генетическое консультирование для выявления передаваемых по наследству и важных для здоровья генетических заболеваний.

Как описано выше, во всех случаях необходимо провести полное гормональное обследование для исключения сопутствующего гипогонадизма, который выявляется у 30% пациентов с НОА [341, 1593, 1594]. Правильное определение типа гипогонадизма (гипогонадотропный, гипергонадотропный, компенсированный гипогонадизм) имеет крайне важное значение для определения стратегии диагностики и лечения [1595].

На УЗИ органов мошонки могут определяться признаки тестикулярной дисгенезии (неоднородная структура и/или микрокальцинаты) и опухоли яичка. Объем яичка является прогностическим фактором сперматогенеза [1186] и обычно снижен, но не всегда, у пациентов с НОА. Ряд авторов предлагают определять параметры кровотока яичка на УЗИ в режиме Допплера, чтобы прогнозировать выделение сперматозоидов при TESE и выбирать зоны для биопсии [1596]; однако к настоящему времени не получено убедительных данных, чтобы рекомендовать данный подход на рутинной основе перед TESE.

9.6.2.2. Хирургическое лечение необструктивной азооспермии

Хирургическое лечение прежде всего направлено на выделение живых сперматозоидов напрямую из яичка (с одной или обеих сторон). Оно является стандартным этапом протоколов ВРТ, включая циклы ЭКО через ИКСИ. Техника и показания для выделения сперматозоидов у пациентов с НОА представлены ниже. Любой хирургический метод выделения сперматозоидов не должен рассматриваться в качестве рутинной и простой биопсии. Выполнение диагностической биопсии перед выделением сперматозоидов (любым способом) считается нецелесообразным, если не требуется по протоколу ВРТ.

9.6.2.3. Показания и техника выделения сперматозоидов

Сперматогенез в яичке может быть очаговым, поэтому сперматозоиды, как правило, могут быть выделены в небольших и изолированных зонах. С учетом сильных различий в когортах и технике, частота выделения сперматозоидов у пациентов с НОА достигает 50% [1597, 1598]. В исследованиях изучались различные прогностические факторы успешного выделения сперматозоидов, хотя ни один из них не позволяет прогнозировать результат [1598].

Описана хорошая корреляция между результатами гистологического исследования биоптатов яичка и вероятностью выделения зрелых сперматозоидов из яичка [1563, 1599, 1600]. Наличие гипосперматогенеза при биопсии яичка имеет хорошую точность в прогнозировании выделения сперматозоидов после одной или нескольких процедур TESE или микро-TESE по сравнению с блоком дифференцировки или Сертоли-клеточным синдромом [1563, 1599, 1600]. По указанным выше причинам в таких случаях не рекомендуется проводить диагностическую биопсию.

Уровень гормонов, включая ФСГ, ЛГ, ингибин В, и антимюллерова гормона в различной степени коррелирует с успешным выделением сперматозоидов. В ретроспективных исследованиях получены противоречивые данные [1601–1607]. Аналогично, опубликованы неоднозначные результаты по объему яичка в качестве прогностического фактора успешного выделения сперматозоидов [1563, 1604, 1605]. По этой причине в настоящее время нельзя использовать ни один из параметров в качестве прогностического фактора выделения сперматозоидов перед ВРТ [1598].

В случае полной микроделеции AZFa и AZFb вероятность выделения сперматозоидов равна нулю, поэтому TESE противопоказано [1258]. Напротив, у пациентов с синдромом Клайнфельтера [1225] или крипторхизмом в анамнезе вероятность выделения сперматозоидов выше [1604].

Исторически хирургические методы выделения сперматозоидов у мужчин с НОА включают TESA, одну или несколько стандартных TESE и микро-TESE.

Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ)

Техника ТАБ с картированием предложена в качестве прогностической процедуры, целью которой является отбор пациентов с НОА на TESE и ИКСИ [1608]. Чрескожная аспирация иглой 23G выполняется под местной анестезией в амбулаторных условиях из нескольких зон, от 4 до 18 [1608].

Полученный материал направляют на цитологическое и гистологическое исследование для оценки наличия зрелых сперматозоидов и гистологической картины в яичке. Кроме того, учитывая, что у мужчин с НОА в яичках может определяться фокальный сперматогенез, ТАБ с картированием позволяет получить информацию по областям с наибольшей вероятностью выделения сперматозоидов и планировать последующие операции по выделению сперматозоидов для ВРТ (ИКСИ). Turek и соавт. показали, что с увеличением количества зон повышается вероятность выделения сперматозоидов [1609, 1610]. В зависимости от результатов картирования определяется тип последующей процедуры: TESA или TESE можно выполнить при наличии множества участков со сперматозоидами, а в случае единичных очагов сперматогенеза показаны более точные и инвазивные методы, например микро-TESE [1608]. К настоящему времени не проводилось рандомизированных исследований, в которых бы сравнивали диагностическую точность ТАБ и микро-TESE. Кроме того, положительный результат ТАБ требует дополнительного вмешательства, тем самым повышая риск повреждения яичка. Без проведения экономического анализа такой подход нецелесообразен. Кроме того, не опубликовано исследований, в которых бы оценивали эффективность микро-TESE у пациентов после ТАБ-картирования, по причине чего оно не рекомендуется в качестве первичного метода у пациентов с НОА до получения результатов рандомизированных исследований.

Аспирация сперматозоидов из яичка

Аспирация сперматозоидов из яичка (TESA) представляет собой малоинвазивную амбулаторную процедуру, при которой забор ткани яичка проводится с помощью биопсийной иглы под местной анестезией. Показатели выделения сперматозоидов варьируют от 11 до 60% в зависимости от характеристик пациента и хирургической техники [1611–1614]. Использование более крупных игл (18–21G) и нескольких проходов иглы позволяет повысить показатели выделения сперматозоидов [1614].

Осложнения после TESA встречаются очень редко и преимущественно включают незначительное кровотечение с образованием гематомы мошонки и боль [1614].

Учитывая малоинвазивный характер и низкую стоимость, TESA предлагается в качестве первой линии перед направлением пациентов на более инвазивные вмешательства [1614]. К настоящему времени не проводилось рандомизированных исследований, в которых бы сравнивали эффективность TESA, TESE или микро-TESE. В метаанализе, включавшем исследования типа «случай – контроль», показано, что TESE позволяет выделить сперматозоиды в два раза чаще, чем TESA (95% ДИ 1,8–2,2) [1598]. Учитывая низкую эффективность по сравнению с TESE, TESA в настоящее время не рекомендуется для пациентов с НОА.

Стандартная TESE

Процедура TESE заключается в открытой биопсии яичка мошоночным доступом. Показатели выделения сперматозоидов в исследованиях с одной группой составляют около 50% [1597]. Согласно результатам объединенного анализа исследований типа «случай – контроль», в которых сравнивали TESE и микро-TESE, нескорректированные показатели выделения сперматозоидов при TESE были ниже и составили 35% (95% ДИ 30–40%) [1598]. По данным обсервационных исследований, забор ткани из множества участков повышает вероятность выделения сперматозоидов [1597, 1615].

Частота выделения сперматозоидов при TESE зависит от гистологических изменений в яичке. В сравнительных нерандомизированных исследованиях показано, что микро-TESE превосходит TESE только у пациентов с Сертоли-клеточным синдромом (22,5–41 и 6,3–29% соответственно) [1616]. Напротив, у пациентов с гистологическими признаками нарушения созревания сперматозоидов не выявлено различий между двумя техниками [1616].

Кроме того, микро-TESE немного превосходит TESE при гипосперматогенезе [1617]. Ряд авторов рекомендуют TESE как метод выбора для пациентов с гистологической картиной блока созревания сперматозоидов или гипосперматогенезом [1598, 1616].

Частота осложнений TESE выше по сравнению с другими методами [1597]. Через 3 месяца по данным УЗИ у 51,7% пациентов выявляется интратестикулярная гематома, а через 6 месяцев у 30% больных определяется фиброз яичка [1618].

В метаанализе оценивали риск гипогонадизма после TESE вследствие атрофии яичка [1619]. У пациентов с НОА уровень общего тестостерона снижается в среднем на 2,7 нмоль/л через 6 месяцев после TESE и восстанавливается до исходного уровня через 18–26 месяцев.

Микрохирургическая биопсия яичка (микро-TESE)

Микро-TESE позволяет выявить отдельные зоны сперматогенеза в яичке посредством выполнения биопсии из зон, в которых при оптическом увеличении в 20–25 раз определяются более крупные расширенные непрозрачные канальцы [1620]. Целесообразность данной методики заключается в повышении частоты выделения сперматозоидов из небольшого объема ткани, что позволяет снизить риск осложнений. По данным сравнительного объединенного анализа, нескорректированные показатели выделения сперматозоидов после микро-TESE составляют 52% (95% ДИ 47–58%) [1598]. Таким образом, микро-TESE в 1,5 раза более эффективна, чем TESE [1598]. В исследовании, в котором анализировали микро-TESE в случае неэффективности TESE или TESA, сперматозоиды были успешно выделены в 46,5% случаев [1565]. Микро-TESE реже вызывает осложнения, чем TESE, включая гематому и фиброз [1616]. Вне зависимости от техники уровень тестостерона восстанавливается при длительном наблюдении до исходного уровня [1617].

В метаанализе сравнительных исследований показано, что средняя частота выделения сперматозоидов у пациентов с НОА составляет 47% (95% ДИ 45–49%). При этом не выявлено различий между методами (46% (диапазон 43–49) для TESE и 46% (диапазон 42–49) для микро-TESE). По данным анализа метарегрессии, частота выделения сперматозоидов на цикл не зависит от возраста и гормонального фона на момент включения в исследования, но она увеличивается пропорционально объему яичка. Показатель рождения живых детей составляет до 28% на цикл ИКСИ [1621].

Хотя у мужчин с НОА не выявлено различий между TESE и микро-TESE, необходимо провести хорошо спланированные рандомизированные сравнительные исследования с достаточной статистической мощностью, чтобы можно было судить о превосходстве одной техники над другой. В настоящее время нельзя дать убедительных рекомендаций. При консультировании пациента необходимо учитывать ряд факторов, включая опыт хирурга, гистологические изменения яичка, стоимость процедуры и риск осложнений.

Наблюдение после TESE

По сравнению с TESE микро-TESE реже вызывает осложнения и в меньшей степени оказывает негативное влияние на функцию яичка. В метаанализе, в котором оценивали осложнения TESE, у пациентов с синдромом Клайнфельтера и НОА отмечалось наибольшее снижение уровня тестостерона через 6 месяцев после TESE (среднее снижение 4,1 и 2,7 нмоль/л соответственно). Показатели восстанавливались до исходного уровня через 26 и 18 месяцев соответственно [1619]. По этой причине целесообразно проводить длительное наблюдение пациентов после любого типа TESE для выявления гипогонадизма, особенно у мужчин с синдромом Клайнфельтера. После TESE уровень тестостерона необходимо определять через 18 месяцев у бессимптомных пациентов или при появлении признаков гипогонадизма [1622].

Гормональная терапия перед хирургическим выделением сперматозоидов

Стимуляция сперматогенеза путем оптимизации уровня интратестикулярного тестостерона позволяет увеличить вероятность выделения сперматозоидов у мужчин с НОА. Аналогично, повышение уровня ФСГ крови может стимулировать сперматогенез. Имеются данные, что терапия ХГЧ приводит к повышению уровня интратестикулярного тестостерона [1528] и числа клеток Лейдига в яичках [1623]. Кроме того, при повышенном уровне гонадотропинов у пациентов с азооспермией введение ХГЧ и/или ФСГ может привести к так называемому гонадотропиновому сбросу со снижением уровня ФСГ крови и улучшением функции клеток Сертоли [1624].

Кломифена цитрат повышает активность гипофиза путем блокирования механизма отрицательной обратной связи эстрадиола, тем самым увеличивая уровень ФСГ и ЛГ у пациентов с НОА [1625]. Хотя мужчинам с НОА необходимо проводить лечение для стимуляции сперматогенеза [341], к настоящему времени не проводилось рандомизированных исследований, в которых была бы показана эффективность гормональной терапии в увеличении показателей выделения сперматозоидов у больных с идиопатической НОА. В крупном многоцентровом исследовании типа «случай – контроль» сравнивали 496 пациентов с идиопатической НОА, которые получали комбинацию кломифена, ХГЧ и человеческого менопаузального гонадотропина в зависимости от гормонального фона, и 116 пациентов контрольной группы, которым проводилось микро-TESE без предоперационного лечения [1533]. У 11% мужчин определялись сперматозоиды в эякуляте по завершении терапии; среди оставшихся пациентов частота выделения сперматозоидов составила 57 и 33% соответственно. По данным небольшого исследования типа «случай –контроль», включавшего 50 мужчин с идиопатической НОА, из которых 25 получали рекомбинантный ФСГ перед микро-TESE, частота выделения сперматозоидов при микро-TESE составила 24 и 12% соответственно [1532]. Напротив,

Gul и соавт. [1626] не показали эффективности предоперационного введения ХГЧ по сравнению с отсутствием лечения у 34 мужчин с НОА, которым планировалось микро-TESE.

Гормональная терапия повышает вероятность выделения сперматозоидов при неэффективности TESE или микро-TESE. В ретроспективных исследованиях показано, что после терапии ХГЧ и рекомбинантным ФСГ в 10–15% случаев можно выделить сперматозоиды при повторном микро-TESE [1528, 1627]. В небольшом исследовании типа «случай – контроль» сравнивали 28 пациентов с НОА, получавших ХГЧ с или без ФСГ в течение 4–5 месяцев до повторного микро-TESE, и 20 мужчин контрольной группы [1628]. Частота выделения сперматозоидов составила 21 и 0% соответственно. Гистологическая картина гипосперматогенеза является прогностическим фактором выделения сперматозоидов при повторной процедуре после гормонального лечения [1628]. Необходимо провести проспективные исследования для оценки влияния гормональной терапии у пациентов с НОА при неэффективности TESE или микро-TESE. При этом необходимо информировать пациентов о недостаточно убедительных данных в пользу проведения гормональной стимуляции перед выделением сперматозоидов при идиопатической НОА [1629]. В настоящее время не рекомендуется применять данный подход в рутинной клинической практике.

9.6.2.4. Рекомендации по необструктивной азооспермии

Рекомендации	**СР**
Пациентам с НОА показано тщательное обследование, включая сбор медицинского анамнеза, оценку гормонального профиля и генетические тесты для определения этиологии и выявления сопутствующих заболеваний. Парам с генетическими аномалиями перед вступлением в протокол ВРТ обязательно проводится генетическое консультирование	Сильная
При планировании ВРТ (например, ИКСИ) можно выделить сперматозоиды хирургическим путем. Пациентам с полной микроделецией AZFa и AZFb нельзя проводить хирургическое выделение, поскольку эффективность равна нулю	Сильная
ТАБ и TESA не показаны пациентам с НОА, учитывая низкую вероятность выделения сперматозоидов по сравнению с TESE и микро-TESE	Слабая
Пациентам с НОА не показана ТАБ на рутинной основе перед хирургическим выделением сперматозоидов (любого типа)	Слабая
TESE и микро-TESE являются методами выбора для выделения сперматозоидов у пациентов с НОА	Слабая
Ни один из предоперационных биохимических или клинических показателей не является достоверным прогностическим фактором выделения сперматозоидов у пациентов с НОА	Слабая
В настоящее время нельзя дать рекомендации по лекарственной терапии (рекомбинантный ФСГ, высокоочищенный ФСГ, ХГЧ, ингибиторы ароматазы или СМЭР) пациентам с НОА, поэтому она не показана на рутинной основе перед TESE	Слабая

9.7. Вспомогательные репродуктивные технологии

9.7.1. Типы

ВРТ включает процедуры, при которых проводятся манипуляции in vitro с ооцитом, сперматозоидом или эмбрионом с целью наступления беременности [1630].

Когда пара подготовлена к лечению, необходимо предпринять следующие шаги для запуска цикла ВРТ:

1) фармакологическая стимуляция роста нескольких фолликулов яичника на фоне препаратов, подавляющих естественный менструальный цикл и снижающих активность гипофиза;
2) тщательный динамический мониторинг для оценки роста фолликулов;
3) стимуляция овуляции: когда фолликул достигает определенного размера, используют препараты, способствующие завершению созревания яйцеклетки;
4) забор яйцеклетки (как правило, под контролем трансвагинального УЗИ) и в ряде случаев хирургическое выделение сперматозоидов;
5) процесс оплодотворения, который обычно происходит с использованием ЭКО или ИКСИ;
6) лабораторные процедуры для культивирования эмбриона: культурная среда, концентрация кислорода, совместное культивирование, вспомогательный хэтчинг и т.д.;
7) перенос эмбрионов в полость матки. К важным вопросам относятся подготовка эндометрия, оптимальное время, количество эмбрионов для переноса, тип катетера, контроль УЗИ, необходимость постельного режима и т.д.;
8) лекарственная поддержка лютеиновой фазы, для которой используют несколько видов гормональной терапии.

Лечение бесплодия представляет собой сложный процесс, и каждый цикл состоит из нескольких этапов. При неправильном проведении одного из этапов оплодотворение может не произойти [1630]. Описано несколько методик ВРТ.

9.7.1.1. Внутриматочная инсеминация

Внутриматочная инсеминация (ВМИ) основана на введении подготовленного эякулята в полость матки в периовуляторный период. ВМИ можно проводить в комбинации со стимуляцией яичников или в естественном цикле. Целью стимуляции является повышение числа фолликулов, доступных для оплодотворения, и увеличение периода времени для инсеминации по сравнению с естественным циклом [1631–1633].

ВМИ, как правило, показана женщинам младше 40 лет, если сохранена хотя бы одна маточная труба, имеется регулярный овуляторный цикл (без гормональной стимуляции) при условии нормального анализа эякулята у партнера.

Общая частота наступления беременности и родов на цикл ВМИ при использовании спермы мужа составляет 12,0 и 8,0% соответственно, а при использовании донорской спермы – 17,0 и 12,3% соответственно [1634].

Показатели успешных попыток снижаются с возрастом, а показатели родов остаются стабильными с течением временем во всех возрастных группах. Самые высокие показатели рождаемости описаны у пациентов младше 38 лет (14% в возрасте младше 35 лет и 12% в возрасте 35–37 лет). В возрасте старше 42 лет показатели успешного лечения минимальны. Частота многоплодной беременности при ВМИ составляет около 8% [1632]. ВМИ не рекомендуется парам с идиопатическим бесплодием, мужским фактором или эндометриозом легкой степени, кроме случаев, когда у пары имеются религиозные, культурные или социальные предубеждения к ЭКО [1635].

ВМИ с гормональной стимуляцией яичников представляет собой безопасный, недорогой, удобный метод для пар с идиопатическим бесплодием при незначительных нарушениях в спермограмме, не уступающий по эффективности ЭКО [1631, 1632].

По данным рандомизированного исследования, после ВМИ с гормональной стимуляцией реже развивается многоплодная беременность при сопоставимых показателях рождения живых детей по сравнению с ЭКО с переносом одного эмбриона [1636]. Кроме того, ВМИ экономически более целесообразна, чем ЭКО для пар с необъяснимым бесплодием или незначительными нарушениями в спермограмме [1637].

9.7.1.2. Экстракорпоральное оплодотворение

ЭКО включает проведение контролируемой гиперстимуляции яичников для получения нескольких ооцитов в течение каждого цикла от партнерши. Развитие фолликула можно оценивать по УЗИ, и яйцеклетку забирают до овуляции путем аспирации под контролем УЗИ. Далее ооциты смешиваются с суспензией обработанных сперматозоидов. Развивающийся эмбрион инкубируют в течение двух-трех дней в культурной среде и затем вводят в полость матки трансцервикальным доступом.

Быстрое развитие методов криоконсервации позволило повысить перинатальные результаты переноса замороженно-размороженных эмбрионов и сделать его привлекательной альтернативой переносу свежих эмбрионов [1638, 1639]. Перенос замороженно-размороженных эмбрионов реже приводит к гестационным осложнениям, чем перенос свежих эмбрионов. В настоящее время необходимо балансировать применение обоих вариантов на индивидуальной основе [1640].

Только в 20–30% случаев после переноса эмбрионов развивается клиническая беременность. Общая частота наступления беременности и родов после проведения ЭКО при переносе собственных эмбрионов составляет 24,0 и 17,6% соответственно [1634].

В соответствии с рекомендациями NICE, ЭКО показано в случае необъяснимого бесплодия для женщин, у которых не наступает беременность в течение двух лет регулярной половой жизни без контрацепции [1641].

9.7.1.3. Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида

ИКСИ представляет собой процедуру, при которой один сперматозоид вводится напрямую в яйцеклетку с помощью стеклянной микропипетки.

Различие между ИКСИ и ЭКО состоит в методе, используемом для оплодотворения. При стандартном ЭКО ооциты инкубируют со сперматозоидами в чашке Петри и мужские га-

меты оплодотворяют яйцеклетку естественным путем. При ИКСИ ооцит-кумулюсный комплекс проходит через процесс денудации, при котором яйценосный бугорок и клетки лучистого венца удаляются механически или путем ферментативного процесса. Этот этап необходим, чтобы провести микроскопическое исследование стадии созревания ооцита, поскольку ИКСИ проводится только на стадии метафазы II [1642]. Для иммобилизации и захвата морфологически правильных сперматозоидов используют тонкую стеклянную микропипетку (инъекционную иглу). Один сперматозоид аспирируют с хвоста в инъекционную иглу, которую вводят через блестящую оболочку в цитоплазму ооцита. Сперматозоид помещают в цитоплазму на достаточном расстоянии от первого полярного тела. Во время этого процесса ооцит удерживают стеклянной микропипеткой [1642].

При этой технике можно провести фертилизацию ооцитов вне зависимости от морфологии и/или подвижности вводимого сперматозоида.

В настоящее время ИКСИ является наиболее часто применяемой методикой ВРТ, на которую приходится 70–80% от всех циклов [1643].

Вначале ИКСИ использовали при неэффективности стандартного ЭКО или недостаточном количестве сперматозоидов. Наступление фертилизации вне зависимости от функционального качества сперматозоидов расширило применение ИКСИ при выделении незрелых сперматозоидов из придатка и яичка [1644]. ИКСИ является стандартным методом для пар с выраженным мужским фактором и также применяется по различным другим показаниям, не связанным с мужским бесплодием (табл. 36) [1645].

Кроме того, проведение денудации ооцитов позволяет оценить зрелость ядра. ИКСИ также предпочтительно выполнять вместе с ПГД, и в последнее время метод применяется для лечения дискордантных по ВИЧ пар, когда необходимо минимизировать воздействие на ооцит большого количества сперматозоидов [1644].

Общая частота наступления беременности и родов на один цикл ИКСИ составляет 26,2 и 19,0% соответственно [1634]. Вне зависимости от возраста и типа сперматозоидов показатели оплодотворения после ИКСИ составляют 70–80%, а наступления клинической беременности – до 45% [1643, 1644].

По данным литературы, ИКСИ не превосходит по эффективности ЭКО в общей популяции, в которой нет преобладания мужского фактора, однако в парах с необъяснимым бесплодием ИКСИ уступает ЭКО по показателям оплодотворения [1645].

Показатели наступления беременности при выделении сперматозоидов из придатка и яичка сопоставимы. Кроме того, отсутствуют различия между свежими и замороженно-размороженными сперматозоидами из придатка яичка у пациентов с ОА [1646]. Следует отметить, что эти результаты получены в исследованиях низкого качества [1645].

В парах, где у мужчин выявлена НОА, сравнивали эффективность ИКСИ при использовании свежих или замороженно-размороженных сперматозоидов. В метаанализе 11 исследований (574 цикла ИКСИ) не выявлено различий между двумя группами по частоте оплодотворения (ОР 0,97; 95% ДИ 0,92–1,02) и наступления клинической беременности (ОР 1,00; 95% ДИ 0,75–1,33) [1647]. При этом в метаанализе не сравнивали частоту имплантации, невынашивания и рождения детей с низкой массой тела.

Выделение сперматозоидов из яичка у мужчин с повышенной фрагментацией ДНК эякулированных сперматозоидов

У пациентов с высокой ФДС результаты ИКСИ лучше при использовании сперматозоидов, выделенных из яичка, чем эякулированных сперматозоидов [1200, 1645]. Мужчинам с необъяснимым бесплодием и повышением ФДС при неэффективности ВРТ можно выполнить TESE, хотя их необходимо информировать, что получено недостаточно данных о показателях рождения живых детей, и следует взвешивать риски выполнения инвазивной процедуры у мужчин с нормозооспермией или необъяснимым бесплодием. В крупных рандомизированных исследованиях не доказано преимущества сперматозоидов, выделенных из яичка, у пациентов с криптозооспермией [1648].

В клинической практике урологи могут предлагать выделение сперматозоидов из яичка пациентам с высокой ФДС. При этом следует информировать пациентов об отсутствии убедительных данных, поскольку доступны только результаты нерандомизированных исследований. Кроме того, сперматозоиды из яичка можно использовать только в ситуации, когда исключены основные причины окислительного стресса, включая варикоцеле, диетические факторы/факторы образа жизни и инфекции добавочных мужских желез.

Таблица 36. Методы оплодотворения при бесплодии, связанном и не связанном с мужским фактором (адаптировано из [1645])

	Метод фертилизации
Бесплодие, связанное с мужским фактором	
Сперматозоиды получены у мужчин с азооспермией	Обязательно ИКСИ
Тяжелый ОАТ-синдром	Настоятельно рекомендуется ИКСИ
Умеренный ОАТ-синдром	ИКСИ и ЭКО одинаково эффективны
Изолированная тератозооспермия	ИКСИ и ЭКО одинаково эффективны
Абсолютная тератозооспермия	Обязательно ИКСИ
Антиспермальные антитела	ИКСИ и ЭКО одинаково эффективны
Повышенная ФДС	Рекомендуется ИКСИ
Бесплодие, не связанное с мужским фактором	
Необъяснимое бесплодие	Одинаково эффективны. Необходимо информировать пары о том, что вероятность оплодотворения после ИКСИ выше, чем после ЭКО, но при успешном оплодотворении показатели наступления беременности сопоставимы. Необходимо отметить, что при отсутствии мужского фактора не рекомендуется применять ИКСИ в первом цикле [1649]
Общая популяция без преобладания мужского фактора	Одинаково эффективны, ЭКО несколько предпочтительнее
Плохое качество ооцитов и зрелый возраст женщины	Одинаково эффективны, ЭКО несколько предпочтительнее
Предимплантационная генетическая диагностика	Настоятельно рекомендуется ИКСИ
Неудача предыдущих попыток	Одинаково эффективны, ЭКО несколько предпочтительнее
Перевязка маточных труб	Предпочтительно ЭКО
Серодискордантные пары	Одинаково эффективны

ИКСИ проводится с использованием живых сперматозоидов. Существуют различные методики подготовки эякулята для отбора оптимальной фракции сперматозоидов для ИКСИ. Центрифугирование эякулята в градиенте плотности и процедура «swim-up» («поднятие со дна») являются стандартными методиками на протяжении более 20 лет [1650], однако они не позволяют отобрать фракцию с оптимальной целостностью ДНК и функциональными характеристиками. С целью оптимизации и отбора высококачественных сперматозоидов для ИКСИ разработаны более сложные методики [1651], которые основаны на поверхностном заряде сперматозоидов (электрофорез и дзета-потенциал), апоптозе (магнитно-активированная сортировка клеток (MACS) и фильтрация с помощью стекловаты), зрелости мембраны (связывание гиалуроновой кислоты) или оценке ультраморфологии сперматозоидов [1652].

9.7.1.4. Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида после селекции по морфологическим критериям

ИМСИ является модификацией ИКСИ, впервые проведенной в 2002 г. [1653]. Данная технология основана на исследовании сперматозоидов при оптическом увеличении более чем в 6000 раз с целью провести морфологическое исследование органелл подвижности (MSOME). Этот метод используют для отбора сперматозоидов с оптимальной морфологией в парах с тяжелой формой мужского фактора. Bartoov и соавт. показали, что у пациентов с неэффективной ИКСИ частота наступления беременности при использовании ИМСИ составляет 60% по сравнению с 30% в контрольной группе [1654]. Более того, после ЭКО-ИМСИ выше частота наступления беременности и ниже частота невынашивания, чем при стандартной процедуре ЭКО-ИКСИ (60,0 и 25,0%; 14 и 40% соответственно) [1655]. При этом в метаанализе 9 рандомизированных исследований, включавших 2014 пар, авторы пришли к выводу об отсутствии убедительных данных в пользу ИМСИ [1656].

Поскольку ИМСИ имеет высокую стоимость, необходимо провести больше исследований для оценки ее роли, чтобы можно было рекомендовать ее использование в программах ВРТ.

9.7.1.5. Техника ПИКСИ: отбор на основе генетической зрелости сперматозоидов

Человеческая яйцеклетка окружена гиалуроновой кислотой, которая выступает в роли естественного отбора. Только зрелый сперматозоид, который экспрессирует специфические рецепторы к гиалуроновой кислоте, может достигнуть яйцеклетки и оплодотворить ее. Такие сперматозоиды должны иметь нормальную форму, низкую фрагментацию ДНК и частоту хромосомных анеуплоидий [1657]. В ряде исследований авторы пытались определить, влияет ли на результаты ЭКО отбор сперматозоидов на основании связывания с гиалуроновой кислотой. Проведен метаанализ, включавший шесть проспективных рандомизированных и одно ретроспективное исследование, в которых использовали или отбор сперматозоидов по технике ПИКСИ (пластиковое блюдо с микроточками гидрогеля гиалуроновой кислоты на внутренней поверхности), или метод Sperm Slow (вязкая среда, содержащая гиалуроновую кислоту и замедляющая сперматозоиды). Хотя качество эмбрионов при технике ПИКСИ лучше, чем при стандартной ИКСИ, показатели оплодотворения и наступления беременности не отличаются [1657]. В крупном многоцентровом рандомизированном исследовании получены убедительные данные против использовании ПИКСИ для ВРТ (частота рождения живых детей по сравнению с ИКСИ: ОШ 1,12; 95% ДИ 0,95–1,34) [1658]. При замедленной киносъемке не выявлено различий по динамике развития эмбриона при оплодотворении с помощью ПИКСИ по сравнению со стандартной ИКСИ [1659].

9.7.1.6. Магнитно-активированная сортировка клеток (MACS)

MACS представляет собой сложную технику отбора сперматозоидов, у которых нет признаков апоптоза и в которых, следовательно, должна быть ниже фрагментация ДНК [1651]. Использование MACS после центрифугирования эякулята в градиенте плотности позволяет выбрать сперматозоиды с более качественной морфологией, низкой ФДС и уровнем маркеров апоптоза, но при этом выделенные сперматозоиды имеют низкую подвижность [1651, 1652]. MACS не превосходит по эффективности центрифугирование эякулята в градиенте плотности или процедуру «swim-up», хотя в группе MACS частота наступления беременности несколько выше (ОР 1,5; 95% ДИ 1,14–1,98) по сравнению с контрольной группой [1660], несмотря на отсутствие различий в показателях имплантации и невынашивания (ОР 1,03; 95% ДИ 0,8–1,31 и ОР 2; 95% ДИ 0,19–20,9 соответственно).

Наконец, в рандомизированном исследовании, включавшем детей, рожденных после цикла ЭКО с донорской яйцеклеткой, не получено различий в акушерских или перинатальных показателях в группе MACS или техники «swim-up» [1661].

9.7.2. Безопасность

Наиболее серьезным осложнением программ ВРТ перед имплантацией является синдром гиперстимуляции яичников, который может представлять угрозу жизни. Его частота составляет от 0,6 до 5% [1662].

Другие проблемы включают риск многоплодной беременности из-за переноса более чем одного эмбриона и сопутствующие риски для матери и ребенка, например многоплодные и преждевременные роды. К самым частым осложнениям у матери относят преэклампсию, гестационный сахарный диабет, предлежание плаценты, разрыв плаценты, послеродовое кровотечение и преждевременные роды [1663–1665]. С увеличением количества плодов повышается риск гибели плода в третьем триместре, перинатальной смертности, преждевременных родов и низкой массы при рождении. У плода могут быть серьезные последствия преждевременных родов (церебральный паралич, ретинопатия и бронхолегочная дисплазия) и задержки внутриутробного развития (полицитемия, гипогликемия и некротизирующий энтероколит) [1666].

Среднее число перенесенных свежих собственных эмбрионов в программах ЭКО и ИКСИ в 2011 г. составило 1,91 по сравнению с 2,09 в 2008 г., 2,00 в 2009 г., 1,95 в 2010 г., указывая на постепенное снижение показателей. Среднее число перенесенных замороженно-размороженных эмбрионов снизилось с 1,72 в 2008 г. до 1,65 в 2009 г., 1,60 в 2010 г. и 1,59 в 2011 г. [1667].

Общая частота многоплодных родов на один цикл переноса свежих эмбрионов снизилась с 21,5% в 2010 г. до 20,5% в 2011 г., а замороженно-размороженных эмбрионов – с 12,0 до 11,5% соответственно [1634].

В 2011 г. показатели ранней потери беременности после переноса свежих эмбрионов составляли 20,1% по сравнению с 25,4% при переносе замороженно-размороженных эмбрионов. Оба показателя сильно варьируют в зависимости от региона [1634]. Показатели многоплодных родов при переносе свежих собственных эмбрионов составляют 19,6% (двойни) и 0,9% (тройни и большее количество плодов), а при переносе замороженно-размороженных собственных эмбрионов достигают 11,1 и 0,4% соответственно [1634].

Показатели преждевременных родов и перинатальной смертности ниже при переносе замороженно-размороженных эмбрионов, чем свежих. Общая частота преждевременных родов после переноса свежих собственных эмбрионов составила 19,1%, а замороженно-размороженных – 13,1%. Показатели перинатальной смертности на 1000 родов после переноса свежих собственных и замороженно-размороженных эмбрионов составляют 16,3 и 8,6 соответственно.

Кроме того, при проведении ИКСИ выше перинатальная заболеваемость, частота врожденных аномалий и акушерских осложнений, чем при естественном зачатии [1668–1670]. Следует также отметить более высокий риск эпигенетических изменений и нарушений нейроразвития [1645]. Вероятность рождения ребенка на 37-й неделе гестации с низкой массой при одноплодной беременности после ЭКО в 2,6 раза (95% ДИ 2,4–2,7) выше, чем в общей популяции (абсолютный риск составляет 2,5 и 6,5%) [1295].

Вероятность нехромосомных аномалий развития (в частности, желудочно-кишечного тракта и скелетно-мышечной системы) при одноплодной беременности после ЭКО на 39% выше (скорректированное ОР 1,39, 95% ДИ 1,21–1,59) по сравнению с естественной беременностью. Ни одна из технологий ВРТ (ИКСИ, перенос свежих или замороженно-размороженных эмбрионов) не приводит к значительному повышению риска аномалий развития.

Согласно анализу исследования Massachusetts Outcome Study of ART, риск аномалий у новорожденных после проведения ЭКО на 50% выше, чем при естественном зачатии (скорректированное отношение частоты 1,5; 95% ДИ 1,3–1,6) и на 30% выше у пар с субфертильностью по сравнению с естественным зачатием (скорректированное отношение частоты 1,3; 95% ДИ 1,1–1,5) [1671–1673]. При этом не выявлено различий в риске онкологических заболеваний между детьми, рожденными при помощи ВРТ, и после естественного зачатия [1674].

В литературе не представлено убедительных данных по различиям в здоровье у детей, рожденных после проведения ИКСИ и ЭКО, а опубликованные результаты противоречивы. По данным ряда авторов, после ЭКО ниже риск аномалий развития, чем после ИКСИ [1298] (хотя в двух метаанализах не выявлено различий по врожденным аномалиям) [1301, 1675]. Также опубликовано недостаточно данных по подросткам и взрослым молодого возраста, рожденным при помощи ИКСИ и ЭКО, однако, по всей видимости, различий в показателях не будет. Необходимо провести дальнейшие исследования для оценки состояния здоровья в подростковом и взрослом возрасте, чтобы можно было сделать выводы по безопасности ИКСИ по сравнению с ЭКО в долгосрочной перспективе [1676].

10. Отдаленное влияние, пациенты, пережившие рак, и мужское здоровье

Рабочая группа ЕАУ по сексуальной функции и репродуктивному здоровью провела обширный анализ литературы, чтобы подготовить руководство по: i) отдаленному влиянию урологических заболеваний (развивающихся в детском и взрослом возрасте) на сексуальную функцию и репродуктивное здоровье; ii) отдаленному влиянию онкологических заболеваний на сексуальную функцию и репродуктивное здоровье; iii) будущим направлениям развития персонифицированной медицины с целью повышения информированности мужчин о сексуальной функции и репродуктивном здоровье.

Рабочая группа провела систематический литературный поиск, включавший исследования на английском языке и обзорные статьи, опубликованные до декабря 2019 г. в базах Pubmed и Google. Следует отметить небольшое количество публикаций по роли специалистов здравоохранения в поддержке мужчин с последствиями лечения онкологических заболеваний в отношении сексуальной функции и репродуктивного здоровья или концепциям программ мужского здоровья.

Несмотря на различные инициативы в области общественного здравоохранения в течение последних десятилетий, рабочая группа подчеркивает сохранение различия в ожидаемой продолжительности жизни у мужчин и женщин [1677, 1678]. Согласно последнему отчету ВОЗ, основной вклад в мужскую смертность в Европе вносят неинфекционные заболевания (а именно сердечно-сосудистые, онкологические, сахарный диабет и респираторные болезни) и травмы [1679], опровергая распространенную версию о том, что более ранняя смертность у мужчин является естественным феноменом [1678, 1679].

В отчете ВОЗ также описываются мужская сексуальная функция и репродуктивное здоровье, которые считаются недооцененными, и подчеркивается связь мужского бесплодия как показателя общего состояния здоровья с серьезными заболеваниями у мужчин [1583, 1589, 1680–1684]. Эти данные свидетельствуют, что система здравоохранения должна переключить акцент на превентивные стратегии и в том числе уделять внимание наблюдению мужчин с нарушениями сексуальной функции и бесплодием [1685]. Недопустимо считать, что у мужчин с бесплодием выше риск леталь-

ного исхода просто из-за неспособности стать отцом [1686]. Целью рабочей группы было разработать концепцию более рационального и холистического подхода к мужскому здоровью. В рамках настоящих рекомендаций эксперты постарались направить врача за пределы патологий и рассмотреть возможную связь с другими заболеваниями; например, у мужчин с варикоцеле повышен риск заболеваний сердца, сахарного диабета и гиперлипидемии [1685].

Диагноз бесплодия оказывает тяжелое психологическое влияние на мужчину (и его партнершу), приводя к тревожности, грусти, гневу и чувству собственной неполноценности и мужской неудовлетворенности [1688]. Комбинация факторов, личности, социально-культурного фона и специфического лечения/профессиональной поддержки повлияет на то, как мужчина справится с этим диагнозом [1687].

В Европе РПЖ является самой распространенной злокачественной опухолью (за исключением немеланомного рака кожи) [351]. Благодаря новым подходам к лечению значительно повысилась выживаемость [1689], и, поскольку мужчины стали жить дольше, все большее значение приобретают качество жизни, связанное со здоровьем, и сексуальное самочувствие [1691]. Сексуальная дисфункция является одним из наиболее частых осложнений [342, 343, 1690], вне зависимости от типа лечения [1692].

Кроме того, относительно мало известно о важности фертильности и стратегий ее сохранения у лиц, переживших рак [1693, 1694, 1695–1697]. При РПЖ показано, что психологические последствия сохраняются даже после полной ремиссии или излечения и восстановления эректильной функции [1698]. По этой причине урологи, занимающиеся сексуальной дисфункцией и репродуктивным здоровьем, выступают в авангарде программ для мужчин, переживших рак.

Наконец, более чем два десятилетия назад убедительно доказана взаимосвязь между ЭД и заболеваниями сердца [288, 289, 291, 1710–1713]. ССЗ являются ведущей причиной смерти у мужчин в целом и преждевременной смерти [1699–1702]. Все основные факторы риска ССЗ, включая артериальную гипертензию, курение и повышенный уровень холестерина, чаще встречаются у мужчин, чем у женщин [1703–1709]. Учитывая, что ЭД является доказанным ранним маркером атеросклероза и достоверным независимым прогностическим фактором сердечно-сосудистых явлений [291], она дает урологам уникальную возможность для скрининга сердечно-сосудистых заболеваний, улучшения общего состояния здоровья и коррекции факторов риска, в то же время уделяя внимание основной жалобе (ЭД). В настоящее время в рекомендациях ЕАУ и Американской урологической ассоциации предлагается проводить скрининг факторов риска ССЗ у мужчин с ЭД и возрастным гипогонадизмом [1714–1716] (см. разделы 3.7.3 и 5.2).

Очевидно, что необходимо проспективно собирать данные по всем аспектам мужского здоровья, включая протоколы скрининга ССЗ, и оценивать эффективность первичных и вторичных профилактических мероприятий. Целью рабочей группы ЕАУ по мужской сексуальной функции и репродуктивному здоровью является разработка долгосрочной стратегии улучшения мужского здоровья на глобальном уровне.

11. Литература (представлена в конце издания)

12. Конфликт интересов

Все члены группы по составлению клинических рекомендаций по инвазивному и метастатическому раку мочевого пузыря предоставили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация доступна на сайте Европейской ассоциации урологов: http://www.uroweb.org/guidelines. Данные рекомендации были созданы при финансовой поддержке ЕАУ. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. ЕАУ – некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций ЕАУ не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.

13. Информация по цитированию

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

Ссылка на полную версию рекомендаций оформляется следующим образом:

EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress, Amsterdam, the Netherlands, 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.

Если требуется издатель и/или местоположение:

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

Ссылки на отдельные рекомендации оформляются следующим образом:

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

Клинические рекомендации по инфекциям в урологии

G. Bonkat (сопредседатель), R.R. Bartoletti, F. Bruyère, T. Cai, S.E. Geerlings, B. Köves, S. Schubert, F. Wagenlehner

Помощники в составлении рекомендаций: T. Mezei, A. Pilatz, B. Pradere, R. Veeratterapillay

Перевод: Ширанов К.А.

Научное редактирование: Т.С. Перепанова

© Европейская ассоциация урологов, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ 6
   - 1.1. Цели и задачи 6
   - 1.2. Состав рабочей группы 6
   - 1.3. Доступные публикации 6
   - 1.4. История публикаций 6
2. МЕТОДЫ 6
   - 2.1. Введение 6
   - 2.2. Рецензирование 7
3. РЕКОМЕНДАЦИИ 7
   - 3.1. Классификация 7
   - 3.2. Стратегия рационального использования антибактериальных препаратов 8
   - 3.3. Бессимптомная бактериурия у взрослых 9
     - 3.3.1. Вопрос 9
     - 3.3.2. Введение 9
     - 3.3.3. Эпидемиология, этиология и патогенез 9
     - 3.3.4. Диагностика 9
     - 3.3.5. Резюме по данным литературы 9
     - 3.3.6. Лечение 9
       - 3.3.6.1. Пациенты без выявленных факторов риска 9
       - 3.3.6.2. Пациенты с бессимптомной бактериурией и рецидивирующими ИМВП без сопутствующих патологических изменений 10
       - 3.3.6.3. Беременные женщины 10
       - 3.3.6.4. Пациенты с известными факторами риска 11
       - 3.3.6.5. Перед урологическими вмешательствами 12
       - 3.3.6.6. Перед ортопедическими операциями 13
       - 3.3.6.7. Фармакологическое лечение 13
     - 3.3.7. Наблюдение 13
     - 3.3.8. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению бессимптомной бактериурии 13
   - 3.4. Острый неосложненный цистит 14
     - 3.4.1. Введение 14
     - 3.4.2. Эпидемиология, этиология и патофизиология 14
     - 3.4.3. Диагностика 14
       - 3.4.3.1. Клиническая диагностика 14
       - 3.4.3.2. Дифференциальная диагностика 14
       - 3.4.3.3. Лабораторная диагностика 14
       - 3.4.3.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике неосложненного цистита 14
     - 3.4.4. Лечение 14
       - 3.4.4.1. Цистит при беременности 15
       - 3.4.4.2. Цистит у мужчин 15
       - 3.4.4.3. Почечная недостаточность 15
       - 3.4.4.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по антибактериальной терапии неосложненного цистита 16
     - 3.4.5. Наблюдение 16
   - 3.5. Рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей 17
     - 3.5.1. Введение 17
     - 3.5.2. Диагностика 17
     - 3.5.3. Антибактериальное лечение и наблюдение 17
       - 3.5.3.1. Изменение образа жизни 17

3.5.3.2. Неантибактериальная профилактика 17
3.5.3.3. Антибактериальная профилактика рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей 18
3.5.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике и лечению рецидивирующих ИМВП 18
3.6. Острый неосложненный пиелонефрит 19
3.6.1. Диагностика 19
3.6.1.1. Клиническая диагностика 19
3.6.1.2. Дифференциальная диагностика 19
3.6.1.3. Лабораторная диагностика 19
3.6.1.4. Инструментальная диагностика 19
3.6.2. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике неосложненного пиелонефрита 19
3.6.3. Лечение 20
3.6.3.1. Амбулаторное лечение 20
3.6.3.2. Стационарное лечение 20
3.6.4. Наблюдение 22
3.7. Осложненные инфекции мочевыводящих путей 22
3.7.1. Введение 22
3.7.2. Диагностика 22
3.7.2.1. Клиническая картина 22
3.7.2.2. Культуральное исследование мочи 22
3.7.3. Микробиология возбудителей и резистентность к антибиотикам 23
3.7.4. Основные принципы лечения осложненных ИМВП 23
3.7.4.1. Выбор антибиотиков 23
3.7.4.2. Продолжительность антибактериальной терапии 23
3.7.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению осложненных ИМВП 24
3.8. Катетер-ассоциированные инфекции мочевыводящих путей 24
3.8.1. Введение 24
3.8.2. Эпидемиология, этиология и патогенез 24
3.8.3. Диагностика 25
3.8.3.1. Клиническая диагностика 25
3.8.3.2. Лабораторная диагностика 25
3.8.3.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике катетер-ассоциированных ИМВП 25
3.8.4. Лечение 25
3.8.4.1. Рекомендации по лечению и профилактике катетер-ассоциированных ИМВП 26
3.8.5. Удаление постоянного катетера 26
3.8.5.1. Вопрос по данным литературы 26
3.8.5.2. Обзор данных литературы 26
3.8.5.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по удалению постоянного катетера 27
3.9. Уросепсис 27
3.9.1. Введение 27
3.9.2. Эпидемиология, этиология и патогенез 27
3.9.3. Диагностика 28
3.9.4. Физиология и биохимические маркеры 28
3.9.4.1. Цитокины как маркеры воспалительного ответа 28
3.9.4.2. Биохимические маркеры 28
3.9.5. Лечение 29
3.9.5.1. Профилактика 29
3.9.5.2. Лечение 29

3.9.5.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению уросепсиса 30
3.10. Уретрит 31
3.10.1. Введение 31
3.10.2. Эпидемиология, этиология и патогенез 31
3.10.3. Вопросы по данным литературы 31
3.10.4. Резюме по данным литературы 31
3.10.5. Диагностика 32
3.10.6. Лечение 32
3.10.6.1. Гонококковый уретрит 32
3.10.6.2. Негонококковый уретрит 33
3.10.7. Наблюдение 33
3.10.8. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению уретрита 34
3.11. Бактериальный простатит 35
3.11.1. Введение 35
3.11.2. Вопрос по данным литературы 35
3.11.3. Резюме по данным литературы 35
3.11.4. Эпидемиология, этиология и патогенез 36
3.11.5. Диагностика 36
3.11.5.1. Анамнез и симптомы 36
3.11.5.2. Опросники для оценки симптомов 36
3.11.5.3. Клинические проявления 36
3.11.5.4. Культуральное исследование мочи и секрета предстательной железы 37
3.11.5.5. Биопсия предстательной железы 37
3.11.5.6. Другие тесты 37
3.11.5.7. Дополнительные методы исследования 37
3.11.5.8. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике бактериального простатита 37
3.11.6. Лечение 38
3.11.6.1. Антибиотики 38
3.11.6.2. Введение антибиотиков в предстательную железу 38
3.11.6.3. Комбинированная терапия 38
3.11.6.4. Дренирование и хирургическое лечение 38
3.11.6.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению бактериального простатита 39
3.11.7. Наблюдение 39
3.12. Острый инфекционный эпидидимит 39
3.12.1. Вопрос по данным литературы 39
3.12.2. Эпидемиология, этиология и патогенез 40
3.12.3. Диагностика 40
3.12.4. Лечение 40
3.12.5. Резюме по данным литературы 40
3.12.6. Скрининг 41
3.12.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению острого инфекционного эпидидимита 41
3.13. Гангрена Фурнье (некротизирующий фасциит промежности и наружных половых органов) 42
3.13.1. Вопросы по данным литературы 42
3.13.2. Эпидемиология, этиология и патогенез 42
3.13.3. Диагностика 43
3.13.4. Лечение 43
3.13.5. Резюме по данным литературы 43
3.13.6. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению гангрены Фурнье 44

3.14. Периоперационная антибиотикопрофилактика в урологии 44
3.14.1. Общие принципы 44
3.14.1.1. Определение инфекционных осложнений 44
3.14.1.2. Неантибактериальные меры асептики 44
3.14.1.3. Выявление бактерии перед урологическими вмешательствами 45
3.14.1.4. Выбор препаратов 45
3.14.2. Режимы профилактики при определенных процедурах и вопрос по данным литературы 45
3.14.2.1. Комплексное уродинамическое исследование 45
3.14.2.2. Цистоскопия 45
3.14.2.3. Операции при мочекаменной болезни 46
3.14.2.4. Трансуретральная резекция предстательной железы 47
3.14.2.5. Трансуретральная резекция опухоли мочевого пузыря 47
3.14.2.6. Трансректальная биопсия предстательной железы 47
3.14.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по периоперационной антибактериальной профилактике 48

4. ЛИТЕРАТУРА 49

5. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ 49

6. ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ 49

1. Введение

1.1. Цели и задачи

Группа Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) по составлению рекомендаций по урологическим инфекциям подготовила настоящий документ с целью предоставить медицинским работникам научно обоснованную информацию и рекомендации по профилактике и лечению инфекций мочевыводящих путей (ИМВП) и инфекций добавочных мужских половых желез. Цели настоящих рекомендаций также включают важные аспекты системы здравоохранения – контроль над инфекцией и рациональное применение антибактериальных препаратов. Кроме того, доступны отдельные публикации ЕАУ, касающиеся урологических инфекций у детей [1] и инфекций у пациентов с нейрогенной дисфункцией мочевыводящих путей [2].

Необходимо подчеркнуть, что клинические рекомендации представляют собой наилучшие данные, доступные экспертам на момент публикации. Тем не менее настоящие рекомендации не всегда позволят получить наилучший результат. Они никогда не смогут заменить клинический опыт при определении тактики лечения для отдельного пациента, а скорее помогают сделать выбор с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациента. Рекомендации не являются обязательными для соблюдения и не рассматриваются как юридический стандарт оказания помощи.

1.2. Состав рабочей группы

В международную группу экспертов по клиническим рекомендациям по инфекциям в урологии вошли урологи, обладающие опытом в этой области, и специалист по инфекционным заболеваниям. Все эксперты, принимавшие участие в написании настоящих рекомендаций, предоставили данные по возможному конфликту интересов, которые можно посмотреть на сайте ЕАУ: http://uroweb.org/guideline/urological-infections/.

1.3. Доступные публикации

Доступны краткие рекомендации как в печатном виде, так и в различных версиях для мобильных устройств на базе iOS и Android. Это сокращенные версии, которые требуют обращения к полному тексту рекомендаций. Все документы доступны на сайте ЕАУ: http://uroweb.org/guideline/urological-infections/.

1.4. История публикаций

Первые рекомендации ЕАУ по урологическим инфекциям опубликованы в 2001 г. Настоящие рекомендации представляют собой ограниченное обновление рекомендаций 2019 г.

2. Методы

2.1. Введение

В клинических рекомендациях 2020 г. по урологическим инфекциям посредством структурированного литературного поиска найдены, сопоставлены и оценены новые и клинически значимые данные в разделах 3.4, 3.6, 3.7 и 3.10. Члены рабочей группы провели литературный поиск по вопросам, входящим в эти разделы. Поиск проводился в базах данных Medline, EMBASE и библиотеке Кокрейновских систематических обзоров. Ниже представлены временной диапазон и количество найденных и проанализированных публикаций по каждому разделу:

Раздел	**Количество уникальных публикаций**	**Временной диапазон**
3.4. Неосложненный цистит	694	1 января 2014 – 1 февраля 2019
3.7. Осложненные инфекции мочевыводящих путей	1331	
3.10. Уретрит	488	
3.6. Неосложненный пиелонефрит	1006	1 января 2015 – 1 февраля 2019

Подробная поисковая стратегия опубликована по адресу: http://uroweb.org/guideline/urological-infections/?type=appendices-publications. В рекомендациях 2021 г. будут обновлены следующие разделы:

- 3.5. Рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей;
- 3.8. Катетер-ассоциированные инфекции мочевыводящих путей.

В рекомендациях ЕАУ 2020 г. модифицированная методология GRADE [3]. Для каждой рекомендации в онлайн-режиме заполняется форма для определения силы с учетом ряда основных элементов:

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

Эти основные элементы стали основой, которую рабочая группа использует для определения силы каждой рекомендации. Она в свою очередь описана терминами «сильная» или «слабая» [5]. Сила каждой рекомендации определяется балансом между желательными и нежелательными последствиями альтернативных стратегий, качеством данных (включая точность критериев) и природой и вариабельностью ценностей и предпочтений пациентов. С целью консультирования таблицы опубликованы онлайн.

Дополнительную информацию по методологии можно найти в общем разделе «Методология» настоящего печатного издания или в онлайн-версии на сайте ЕАУ: http://www.uroweb.org/guideline/. По указанному адресу также можно просмотреть список ассоциаций, которые оказали поддержку в составлении рекомендаций ЕАУ.

2.2. Рецензирование

Настоящий документ прошел независимое рецензирование перед публикацией в 2019 г.

3. Рекомендации

3.1. Классификация

Существуют различные системы классификаций ИМВП. Наиболее часто используется классификация Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) [6], Американского общества по инфекционным заболеваниям (IDSA) [7], Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (ESCMID) [8], а также Федеральной службы США по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) [9, 10]. В настоящих рекомендациях широко применяется концепция неосложненных и осложненных ИМВП с различными модификациями (рис. 1). В 2011 г. ЕАУ/отдел ЕАУ по инфекциям в урологии предложили систему классификации ORENUC, основанную на клинической картине ИМВП, степени тяжести, категоризации факторов риска и доступности соответствующей антибактериальной терапии [11].

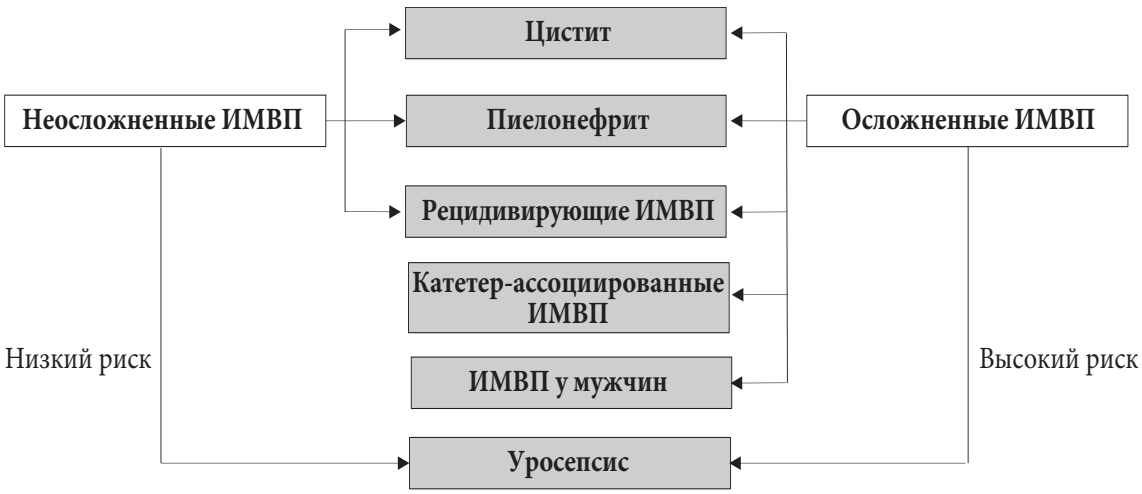


Рис. 1. Концепция неосложненных и осложненных ИМВП

В рекомендациях по инфекциям в урологии адаптирована следующая классификация ИМВП:

Классификация ИМВП	
Неосложненные ИМВП	Острые, спорадические или рецидивирующие инфекции нижних (неосложненный цистит) и/или верхних (неосложненный пиелонефрит) мочевыводящих путей у небеременных женщин пременопаузального возраста без выявленных анатомических и функциональных нарушений мочевыводящих путей или сопутствующих заболеваний
Осложненные ИМВП	Все ИМВП, которые не подходят под критерии неосложненных. В узком смысле подразумевает ИМВП у пациентов с повышенным риском осложненного течения: например, мужчины, беременные женщины, больные с анатомическими или функциональными нарушениями мочевыводящих путей, постоянным катетером, заболеваниями почек и/или другими сопутствующими иммунодефицитами (сахарным диабетом)
Рецидивирующие ИМВП	Рецидив неосложненных и/или осложненных ИМВП с частотой не менее трех эпизодов в год или двух эпизодов в течение 6 месяцев
Катетер-ассоциированные ИМВП	Развиваются у пациентов с установленным катетером или у тех, кому проводилась катетеризация в течение последних 48 часов
Уросепсис	Угрожающая жизни органная дисфункция, вызванная нарушением регуляции ответа на инфекцию мочевыводящих путей и/или мужских половых органов [12]

3.2. Стратегия рационального использования антибактериальных препаратов

Хотя польза от применения антибиотиков для пациентов не вызывают сомнений, их избыточное и неправильное назначение вносит вклад в растущую проблему резистентности уропатогенов, которая представляет собой серьезную угрозу для общественного здравоохранения [13, 14]. В отделениях неотложной помощи 20–50% антибиотиков назначены без необходимости или неправильно [15]. По этой причине по всему миру разрабатываются программы рационального использования антибактериальных препаратов в здравоохранении [16]. Цели программы рационального использования антибактериальных препаратов включают оптимизацию результатов профилактики и лечения инфекции с обеспечением экономической эффективности, наряду с уменьшением избыточного и неправильного использования антибактериальных препаратов, включая нозокомиальные инфекции, например Clostridium difficile, токсичность, селекцию вирулентных патогенов и появление резистентных штаммов [17].

Программы рационального использования антибактериальных препаратов имеют два основных направления. Первое заключается в оказании помощи на уровне пациента в соответствии с рекомендациями. Второе описывает стратегии для достижения приверженности к рекомендациям, включая побуждающие действия, например обучение и обратную связь, наряду с ограничением доступности препаратов. В Кохрейновском обзоре, посвященном эффективности мероприятий для улучшения проведения антибактериальной терапии в стационарах и обновленном в 2017 г., получены данные высокого уровня доказательности о том, что такие программы эффективны в повышении приверженности к стратегии рациональной антибактериальной терапии и приводят к снижению длительности лечения и сроков госпитализации. В обзоре не показано, что уменьшение длительности терапии повышает смертность пациентов [18].

Наиболее важные компоненты стратегии рационального использования антибактериальных препаратов включают [19]:

- регулярное обучение персонала оптимальному применению антибактериальных препаратов;
- соблюдение местных, национальных или международных рекомендаций;
- регулярные совместные обходы и консультации со специалистом по инфекционным заболеваниям и клиническим микробиологом;
- аудит соблюдения рекомендаций и результатов лечения;
- регулярный мониторинг и обратную связь со специалистами в отношении назначения антибактериальных препаратов и местных показателей резистентности возбудителей.

В систематическом обзоре, проведенном в 2016 г., который был посвящен эффективности различных стратегий рационального использования антибактериальных препаратов, найдено 145 исследований по 9 целям. Эмпирическая терапия, основанная на рекомендациях, с использованием ограниченного количества антибиотиков и принципа деэскалации (выбор препаратов с узким спектром действия), переход с внутривенного введения на пероральный прием, мониторинг лекарственных средств и индивидуальные консультации позволили снизить относительный риск летального ис-

хода на 35% (95% ДИ 20–46%). При использовании деэскалации относительный риск летального исхода снижается на 56% (95% ДИ 34–70%) [20].

Для обеспечения местных инициатив и аудита разработан ряд достоверных, валидных и практичных показателей качества антибактериальной терапии у госпитализированных пациентов [21]. Их использование в Нидерландах позволило уменьшить срок госпитализации [22]. В литературном поиске в базе данных PubMed с апреля 2014 г. [20] по февраль 2017 г. не найдено дополнительных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по стратегиям рациональной антибактериальной терапии при ИМВП. Необходимо провести исследования для получения данных высокого качества по эффективности таких программ у урологических пациентов.

3.3. Бессимптомная бактериурия у взрослых

3.3.1. Вопрос

Какое наиболее эффективное лечение лиц с бессимптомной бактериурией?

3.3.2. Введение

Рост бактерий в моче, не сопровождающийся симптомами, или бессимптомная бактериурия, часто встречается и связан с колонизацией комменсалами [23]. В исследованиях показано, что бессимптомная бактериурия может защищать против суперинфекции с развитием симптоматической ИМВП, вследствие чего лечение бессимптомной бактериурии рекомендуется проводить только в случае подтвержденной для пациента эффективности во избежание риска роста устойчивости к антибиотикам и эрадикации потенциально «протективных» штаммов [24, 25]. Целью этого раздела является помощь врачам в определении ситуаций, в которых необходимо лечить бессимптомную бактериурию.

3.3.3. Эпидемиология, этиология и патогенез

Частота бессимптомной бактериурии у здоровых женщин пременопаузального возраста составляет 1–5%, с увеличением показателей у практически здоровых женщин и мужчин пожилого возраста до 4–19%, больных с сахарным диабетом – 0,7–27%, беременных женщин – 2–10%, пожилых лиц, проживающих в домах престарелых, – 15–50% и пациентов с повреждением спинного мозга – 23–89% [26]. У молодых мужчин бессимптомная бактериурия встречаются редко, но при ее выявлении необходимо исключить хронический бактериальный простатит. Спектр бактерий при бессимптомной бактериурии аналогичен спектру возбудителей неосложненных или осложненных ИМВП, в зависимости от наличия факторов риска (см. разделы 3.4 и 3.7).

3.3.4. Диагностика

Бессимптомная бактериурия у пациентов без клинических проявлений определяется как концентрация бактерий в средней порции мочи $\geq 10^5$ КОЕ/мл в двух последовательных анализах у женщин [27] и одном анализе у мужчин [28]. Истинная бактериурия в моче, получаемой при катетеризации, диагностируется при концентрации $> 10^2$ КОЕ/мл как у мужчин, так и у женщин [26, 29]. При обследовании необходимо определять объем остаточной мочи. В случае отсутствия других изменений выполнение цистоскопии и/или визуализации верхних мочевыводящих путей не обязательно. При стойком росте уреазопродуцирующих бактерий, например Proteus mirabilis, необходимо исключать образование камней верхних мочевыводящих путей [30]. У мужчин следует выполнять пальцевое ректальное исследование (ПРИ) для исключения заболеваний предстательной железы (см. раздел 3.11).

3.3.5. Резюме по данным литературы

Рабочая группа провела систематический обзор литературы с января 2000 г. по ноябрь 2016 г., при котором найдены 3582 публикации, из них 224 отобраны для анализа полного текста, а 50 включены в окончательный документ [31]. В систематический обзор не вошли следующие подгруппы: пациенты с иммунодефицитом, кандидурией, нарушением функции нижних мочевыводящих путей и/или после реконструкции и с постоянным катетером. Для этих подгрупп больных рекомендации обновлены путем структурированного поиска в базе данных PubMed.

3.3.6. Лечение

3.3.6.1. Пациенты без выявленных факторов риска

Бессимптомная бактериурия не вызывает болезни или повреждения почек [32]. Только в одном проспективном нерандомизированном исследовании изучали влияние бессимптомной бактериурии у взрослых небеременных женщин без сахарного диабета [33], и в нем не выявлено различий в частоте симптоматических ИМВП. Более того, поскольку лечение бессимптомной бактериурии не требуется

в подгруппах высокого риска, рабочая группа достигла консенсуса в том, что результаты этих подгрупп можно экстраполировать на больных без выявленных факторов риска. Таким образом, скрининг и лечение бессимптомной бактериурии у пациентов без факторов риска не рекомендуются.

3.3.6.2. Пациенты с бессимптомной бактериурией и рецидивирующими ИМВП без сопутствующих патологических изменений

В РКИ изучали влияние лечения бессимптомной бактериурии у женщин с рецидивирующими ИМВП без выявленных факторов риска [25]. Результаты свидетельствуют о том, что лечение бессимптомной бактериурии повышает риск последующего развития симптоматического эпизода ИМВП по сравнению с больными, которые не получали лечение (ОР 0,28, 95% ДИ 0,21–0,38; 673 пациента). Этот протективный эффект спонтанно развивающейся бессимптомной бактериурии можно использовать в рамках профилактики у женщин с рецидивирующими симптоматическими ИМВП. По этой причине лечение бессимптомной бактериурии не рекомендуется.

3.3.6.3. Беременные женщины

3.3.6.3.1. Эффективно ли лечение бессимптомной бактериурии у беременных женщин?

В 12 рандомизированных исследованиях сравнивали антибактериальную терапию бессимптомной бактериурии с плацебо-контролем или наблюдением [34–45] с использованием различных доз и схем терапии. Результаты 10 исследований опубликованы до 1988 г., а еще одного – в 2015 г. В 11 РКИ (n = 2002) описаны показатели симптоматических ИМВП [34, 36–44]. Антибактериальная терапия статистически значимо снижает число симптоматических ИМВП по сравнению с плацебо или наблюдением (среднее ОР 0,22, 95% ДИ 0,12–0,40).

В шести РКИ представлены данные по разрешению бактериурии [34–36, 38, 41, 43]. Антибактериальная терапия эффективна в устранении бактериурии по сравнению с плацебо (среднее ОР 2,99, 95% ДИ 1,65–5,39; n = 716). В восьми РКИ описаны показатели рождения детей с низкой массой тела [34, 36–39, 42, 45, 46]. Антибактериальная терапия уменьшает риск по сравнению с плацебо или наблюдением (среднее ОР 0,58, 95% ДИ 0,36–0,94; n = 1689). В четырех РКИ представлены показатели преждевременных родов [42, 43, 45, 46]. Антибактериальная терапия снижает риск по сравнению с плацебо или наблюдением (среднее ОР 0,34, 95% ДИ 0,18–0,66; n = 854).

Учитывая положительное влияние антибактериальной терапии у беременной женщины для матери и плода, в этой популяции необходимо проводить скрининг и лечение бессимптомной бактериурии. Однако рабочая группа хотела бы подчеркнуть, что большинство опубликованных исследований имеют низкое методологическое качество и проводилось в 1960–80-х гг. С того времени значительно изменились протоколы диагностики и лечения и доступность медицинской службы; поэтому в основе этой рекомендации лежат данные низкого качества. В более новых исследованиях с хорошим методологическим качеством преимущество антибактериальной терапии не так очевидно [46]. По этой причине рекомендуется обращаться к национальным рекомендациям по лечению бессимптомной бактериурии у беременных женщин.

3.3.6.3.2. Какой должна быть длительность антибактериальной терапии при бессимптомной бактериурии у беременных?

В 16 РКИ сравнивали эффективность различных режимом антибактериальной терапии у беременных женщин с бессимптомной бактериурией [47–62]. Характер исследований значительно отличался. В них сравнивали различные режимы антибактериальной терапии или различную длительность введения одного препарата. Длительность варьирует от однократной дозы до непрерывного лечения (до родов). С практической точки зрения режимы антибактериальной терапии разделены согласно ранее опубликованному обзору базы данных Кохрана, проведенному Widmer и соавт., с некоторыми модификациями [63]. Проводилось сравнение следующих режимов:

1) однократная доза (в 1-й день);
2) короткий курс (2–7 дней);
3) длительный курс (8–14 дней);
4) непрерывная терапия (до родов).

В девяти исследованиях сравнивали однократное введение и короткий курс [48, 52, 53, 57–62], в одном исследовании – однократную дозу и длительный курс [56], а еще в одном – длительный курс и непрерывную терапию [49]. Поскольку в настоящее время не используется длительная и непрерывная антибактериальная терапия, представлены только исследования, в которых сравнивали однократную дозу и стандартный короткий курс.

3.3.6.3.2.1.Однократный прием или короткий курс?

В трех РКИ описаны показатели симптоматических ИМВП [52, 61, 62], без статистически значимых различий между двумя режимами (среднее ОР 1,07, 95% ДИ 0,47–2,47; n = 891). В девяти РКИ представлены показатели разрешения бессимптомной бактериурии [48, 52, 57, 58, 60, 61], также без статистически значимых различий между двумя режимами (среднее ОР 0,97, 95% ДИ 0,89–1,07; 1268 женщин). В шести публикациях оценивали частоту побочных эффектов [48, 52, 57, 58, 60, 61], которая была ниже при однократном введении антибиотика по сравнению с коротким курсом (среднее ОР 0,40, 95% ДИ 0,22–0,72; 458 женщин). В трех исследованиях сравнивали показатели преждевременных родов [52, 54, 62] без статистически значимых различий между двумя режимами (среднее ОР 1,16, 95% ДИ 0,75–1,78; 814 женщин). В одном исследовании представлены показатели рождения детей с низкой массой [62], и в нем получено статистически значимое преимущество в пользу короткого курса антибактериальной терапии (среднее ОР 1,65, 95% ДИ 1,06–2,57; 714 женщин).

Согласно анализу данных, однократное введение связано со статистически значимо более низкой частотой побочных эффектов, но более высоким риском рождения детей с низкой массой. По этой причине для лечения бессимптомной бактериурии при беременности рекомендуется короткий курс антибактериальной терапии, однако необходимо отметить низкое качество данных, которые лежат в основе этой рекомендации.

3.3.6.4. Пациенты с известными факторами риска

3.3.6.4.1. Сахарный диабет

Сахарный диабет, даже при контроле уровня гликемии, повышает частоту бессимптомной бактериурии [64]. В РКИ показано, что эрадикация бессимптомной бактериурии не снижает риск симптоматической ИМВП и инфекционных осложнений у пациентов с сахарным диабетом. Время до первого симптоматического эпизода в обеих группах также не отличалось. Кроме того, нелеченая бессимптомная бактериурия не коррелирует с диабетической нефропатией [65]. Скрининг и лечение бессимптомной бактериурии при скомпенсированном сахарном диабете не рекомендуются. Следует отметить, что плохой контроль над уровнем гликемии является фактором риска симптоматических ИМВП и инфекционных осложнений.

3.3.6.4.2. Бессимптомная бактериурия у женщин постменопаузального возраста

У женщин пожилого возраста выше частота бессимптомной бактериурии [66]. В четырех РКИ сравнивали антибактериальную терапию при бессимптомной бактериурии у женщин постменопаузального возраста с плацебо-контролем и наблюдением, с различными дозами и схемами лечения [67–70]. Эти исследования включали в основном больных, требующих постороннего ухода, что может искажать результаты анализа. В трех РКИ описаны показатели симптоматических ИМВП (среднее ОР 0,71, 95% ДИ 0,49–1,05; 208 женщин) и разрешения бактериурии (среднее ОР 1,28, 95% ДИ 0,50–3,24; 203 женщины) [52, 61, 62], без статистически значимого преимущества антибактериальной терапии. По этой причине бессимптомная бактериурия у женщин постменопаузального возраста не требует лечения, поэтому тактика не отличается от таковой у женщин пременопаузального возраста.

3.3.6.4.3. Пациенты пожилого возраста, находящиеся в домах престарелых

Частота бессимптомной бактериурии у пожилых пациентов, находящихся в домах престарелых, составляет 15–50% [71]. Дифференциальная диагностика симптоматической ИМВП у пациентов с многочисленными заболеваниями и ментальными нарушениями затруднительна и, возможно, приводит к ненужной антибактериальной терапии [72, 73]. В семи РКИ сравнивали антибактериальную терапию при бессимптомной бактериурии с плацебо-терапией и наблюдением у пожилых пациентов с различными дозами и схемами лечения [67–70, 74–76].

В трех РКИ описаны показатели симптоматических ИМВП [67, 69, 74]. Антибактериальная терапия неэффективна в снижении частоты симптоматических ИМВП по сравнению с плацебо или наблюдением (среднее ОР 0,68, 95% ДИ 0,46–1,00; 210 пациентов). В шести РКИ оценивали устранение бактериурии [67, 69, 70, 74–76]. По сравнению с плацебо антибактериальная терапия неэффективна в устранении бессимптомной бактериурии (среднее ОР 1,33, 95% ДИ 0,63–2,79; 328 пациентов). В другом РКИ сравнивали показатели недержания мочи в этой группе больных до и после эрадикации бессимптомной бактериурии, и результаты свидетельствуют о неэффективности антибактериальной терапии [77]. По этой причине скрининг и лечение бессимптомной бактериурии в этой группе пациентов не рекомендуются.

3.3.6.4.4. Пациенты после трансплантации почки

В двух РКИ и двух ретроспективных исследованиях сравнивали влияние антибактериальной терапии и наблюдение у пациентов после трансплантации почки [78–81]. В метаанализе двух РКИ

не показано эффективности антибактериальной терапии в снижении частоты симптоматических ИМВП (ОР 0,86, 95% ДИ 0,51–1,45; n = 200). Авторы двух ретроспективных исследований пришли к аналогичному выводу. Кроме того, отсутствуют различия в частоте бессимптомной бактериурии, потери трансплантата или изменении функции почки при наблюдении до 24 месяцев [78–81]. Учитывая эти данные, лечение бессимптомной бактериурии у больных после трансплантации почки не рекомендуется.

3.3.6.4.5. Пациенты с нарушением функции нижних мочевыводящих путей и/или после реконструкции
У больных с дисфункцией нижних мочевыводящих путей (ДНМП) (например, гиперактивным мочевым пузырем вследствие рассеянного склероза, повреждением спинного мозга, неполным опорожнением мочевого пузыря, после формирования нового мочевого пузыря или илеоцистопластики, при проведении чистой периодической катетеризации, наличии подвздошного кондуита, ортотопического мочевого пузыря и «сухой» уростомы) часто развивается колонизация микроорганизмами [82, 83]. В исследованиях не показано эффективности лечения бессимптомной бактериурии в этой группе [84, 85]. Более того, у пациентов с ДНМП, у которых спонтанно не развивается бессимптомная бактериурия, преднамеренная колонизация штаммами (Escherichia coli 83972) обладает протективным эффектом против симптоматических рецидивов [84, 85]. Скрининг и лечение бессимптомной бактериурии в этой группе не рекомендуются. При развитии рецидивирующей симптоматической ИМВП (см. раздел 3.5) необходимо учитывать протективный эффект спонтанно развивающейся бессимптомной бактериурии против инфекции нижних мочевыводящих путей.

3.3.6.4.6. Пациенты с катетерами
У больных с постоянным уретральным катетером, цистостомой или нефростомой всегда развивается бессимптомная бактериурия, и антибактериальная терапия в таких случаях неэффективна [86]. Это также относится к пациентам с бессимптомной бактериурией и длительно установленным мочеточниковым стентом [87]. Рутинное лечение катетер-ассоциированной бактериурии не рекомендуется. Подробные рекомендации представлены в разделе 3.8.

3.3.6.4.7. Пациенты с бессимптомной бактериурией, которым планируется установка/замена катетера
У больных, которым планируется неосложненная установка/замена постоянного катетера, бессимптомная бактериурия сама по себе не является фактором риска, поэтому не требуется проводить скрининг или лечение [88]. Напротив, при планировании установки/замены нефростомы и мочеточникового стента длительного стояния бессимптомная бактериурия представляет собой фактор риска инфекционных осложнений [89]. По этой причине перед операцией рекомендуются скрининг и лечение бактериурии.

3.3.6.4.8. Больные с иммунодефицитом и тяжелыми сопутствующими заболеваниями, кандидурией
Эти группы необходимо рассматривать индивидуально, поэтому в каждом случае следует оценивать преимущества скрининга и лечения бессимптомной бактериурии. Больные с бессимптомной кандидурией могут в ряде случаев иметь фоновое заболевание или нарушение. У пациентов без сопутствующей патологии лечение бессимптомной кандидурии не рекомендуется [90].

3.3.6.5. Перед урологическими вмешательствами
При диагностических и терапевтических вмешательствах без инвазии в мочевыводящие пути бессимптомная бактериурия, как правило, не является фактором риска, поэтому скрининг и лечение не рекомендуются. С другой стороны, при операциях с введением инструментов в мочевыводящие пути и нарушением целостности слизистой, в частности при эндоскопических вмешательствах, бактериурия представляет собой достоверный фактор риска.

В двух РКИ [91, 92] и двух проспективных нерандомизированных исследованиях [93, 94] сравнивали влияние антибактериальной терапии с отсутствием лечения перед трансуретральной резекцией предстательной железы или опухоли мочевого пузыря. По данным метаанализа двух РКИ, антибактериальная терапия статистически значимо снижала число симптоматических ИМВП по сравнению с контролем (среднее ОР 0,20, 95% ДИ 0,05–0,86; n = 167). В этих же исследованиях показатели фебрильной температуры и септицемии в послеоперационном периоде были ниже в группе антибактериальной терапии. В РКИ, включавшем пациентов с повреждением спинного мозга, которым проводились элективные эндоурологические вмешательства, не выявлено статистически значимых различий в частоте послеоперационных ИМВП между одной дозой препарата и 3–5-дневным курсом предоперационной терапии по поводу бессимптомной бактериурии [95].

По этой причине перед такими вмешательствами необходимо выполнять посев мочи и при выявлении бессимптомной бактериурии проводить лечение.

3.3.6.6. Перед ортопедическими операциями

В литературе опубликовано одно РКИ (n = 471) и одно многоцентровое когортное исследование (n = 303), в которых сравнивали лечение бессимптомной бактериурии с отсутствием лечения перед ортопедическими операциями (замена тазобедренного сустава/гемиартропластика или полное замещение коленного сустава) [96, 97]. В них не показано эффективности антибактериальной терапии в отношении инфицирования искусственных суставов (3,8 и 0%; 3,9 и 4,7% соответственно). В когортном исследовании не выявили статистически значимых различий в частоте симптоматических ИМВП в послеоперационном периоде (0,65 и 2,7%) [97]. По этой причине лечение бактериурии перед ортопедическими операциями не рекомендуется.

3.3.6.7. Фармакологическое лечение

При необходимости лечения бессимптомной бактериурии выбор препарата и длительность терапии соответствуют симптоматическим неосложненным (см. раздел 3.4.4.4) или осложненным ИМВП (см. раздел 3.7.5) в зависимости от пола, общего состояния и наличия отягощающих факторов. Терапия проводится по результатам посева, не эмпирически.

3.3.7. Наблюдение

В литературе не опубликовано исследований по наблюдению после лечения бессимптомной бактериурии.

3.3.8. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению бессимптомной бактериурии

Резюме по данным литературы	**УД**
В следующих ситуациях лечение бессимптомной бактериурии неэффективно:	
• женщины без факторов риска;	3b
• пациенты с хорошо контролируемым сахарным диабетом;	1b
• женщины постменопаузального возраста;	1a
• пожилые женщины, находящиеся в домах престарелых;	1a
• пациенты с нарушением функции нижних мочевыводящих путей и/или после реконструкции;	2b
• пациенты после трансплантации почки;	1a
• пациенты перед ортопедическими операциями	1b
Лечение бессимптомной бактериурии приносит вред пациентам с рецидивирующими ИМВП.	1b
Лечение бессимптомной бактериурии эффективно перед урологическими вмешательствами с нарушением слизистой оболочки	1a
В метаанализе данных литературы показана эффективность лечения бессимптомной бактериурии у беременных женщин. Тем не менее данные имеют низкий уровень доказательности, а в недавно проведенном исследовании получены противоположные результаты	1a

Рекомендации	**СР**
В следующих ситуациях не рекомендуется проводить скрининг и лечение бессимптомной бактериурии: • женщины без факторов риска; • пациенты с хорошо контролируемым сахарным диабетом; • женщины постменопаузального возраста; • пожилые женщины, находящиеся в домах престарелых; • пациенты с нарушением функции нижних мочевыводящих путей и/или после реконструкции; • пациенты с катетерами; • пациенты после трансплантации почки; • пациенты перед ортопедическими операциями; • пациенты с рецидивирующими ИМВП.	Сильная
Перед урологическими вмешательствами с нарушением слизистой оболочки рекомендуется проводить скрининг и лечение бессимптомной бактериурии	Сильная
Рекомендуется проводить скрининг бессимптомной бактериурии у беременных женщин с использованием стандартного короткого курса антибактериальной терапии	Слабая

3.4. Острый неосложненный цистит

3.4.1. Введение

Неосложненный цистит определяется как острый, спорадический или рецидивирующий цистит у небеременных женщин пременопаузального возраста, у которых не выявлено анатомических и функциональных нарушений мочевыводящих путей или сопутствующих заболеваний.

3.4.2. Эпидемиология, этиология и патофизиология

Почти у половины женщин в течение жизни развивается не менее одного эпизода цистита. К 24 годам примерно 1/3 женщин хотя бы один раз заболели острым циститом [98]. Факторы риска включают половой акт, использование спермицидов, нового полового партнера, анамнез ИМВП у матери и эпизод ИМВП в детском возрасте. Наиболее частым возбудителем неосложненных ИМВП является *E. coli*.

3.4.3. Диагностика

3.4.3.1. Клиническая диагностика

Диагноз острого неосложненного цистита может быть установлен с высокой вероятностью, основываясь на наличии ирритативных симптомов мочеиспускания (дизурия, частые позывы и ургентность) и отсутствии отделяемого из влагалища или раздражения [99, 100]. У женщин пожилого возраста симптомы со стороны органов мочеполовой системы не всегда связаны с циститом [101, 102].

3.4.3.2. Дифференциальная диагностика

Необходимо дифференцировать неосложненный цистит от бессимптомной бактериурии, которая рассматривается не как инфекция, а скорее как комменсальная микрофлора, которая не требует лечения, а следовательно, и диагностики, за исключением случаев, когда она считается специфическим фактором риска (см. раздел 3.3).

3.4.3.3. Лабораторная диагностика

У пациентов с типичными симптомами неосложненного цистита анализы мочи (посев на стерильность, анализ тест-полоской) имеют ограниченную диагностическую ценность [103]. Однако при сомнениях в диагнозе анализ мочи тест-полоской повышает вероятность диагноза неосложненного цистита [104, 105]. Больным с атипичными симптомами или при неэффективности антибактериальной терапии рекомендуется выполнять посев мочи на стерильность [106, 107].

3.4.3.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике неосложненного цистита

Резюме по данным литературы	**УД**
Точная диагностика неосложненного цистита основана на тщательном сборе анамнеза симптомов нарушенного мочеиспускания и отсутствии выделений из влагалища или других симптомов вагинита	2b

Рекомендации	**СР**
Диагностика неосложненного цистита у женщин без других факторов риска осложненных ИМВП основана: • на тщательном сборе анамнеза симптомов нарушенного мочеиспускания (дизурия, учащенное мочеиспускание и ургентность); • отсутствии выделений из влагалища или раздражения	Сильная
Для диагностики острого неосложненного цистита можно использовать тест-полоски	Слабая
В следующих ситуациях рекомендуется выполнять посев мочи: • подозрение на острый пиелонефрит; • отсутствие положительной динамики или рецидив симптомов в течение 4 недель после завершения лечения; • женщины с атипичными симптомами; • беременные женщины	Сильная

3.4.4. Лечение

Рекомендуется проведение антибактериальной терапии, потому что клиническая эффективность намного выше у тех женщин, которые получали антибиотики, по сравнению с плацебо [108]. При

симптомах легкой/умеренной степени в отдельных случаях можно рассмотреть в качестве альтернативы симптоматическое лечение (например, ибупрофен) [109–112]. При выборе антибактериальной терапии следует руководствоваться следующим [99]:

- спектр и чувствительность уропатогенов, вызывающих ИМВП;
- эффективность в клинических исследованиях при специальных показаниях;
- переносимость и побочные эффекты;
- нежелательные экологические эффекты;
- стоимость;
- доступность.

В соответствии с этими принципами и доступными особенностями чувствительности в Европе, во многих странах терапией первой линии, при их наличии, считаются фосфомицина трометамол (однократно в дозе 3 г), пивмециллинам (по 400 мг 3 р/сут в течение 3–5 дней) и макрокристаллы/моногидрат нитрофурантоина (100 мг 2 раза в день в течение 5 дней) [113–116].

В качестве альтернативы можно использовать триметоприм (ТМП) в режиме монотерапии или в комбинации с сульфаниламидами. Ко-тримоксазол в дозе 160/800 мг 2 раза в день в течение 3 дней или ТМП по 200 мг 2 раза в день в течение 5 дней могут применяться как терапия первой линии в тех областях, где резистентность E. coli < 20% [117, 118].

Аминопенициллины больше не применяются для эмпирической терапии, учитывая резистентность E. coli по всему миру. Аминопенициллины в комбинации с ингибитором бета-лактамазы, такие как ампициллин/сульбактам или амоксициллин/клавулановая кислота и пероральные цефалоспорины, в целом не обладают схожей эффективностью при краткосрочном применении и не рекомендуются для эмпирической терапии из-за перекрестного экологического влияния, но их можно применять в отдельных случаях [119, 120].

Важное примечание:
11 марта 2019 г. Европейская комиссия ввела строгие регуляторные нормы по использованию фторхинолонов из-за тяжелых и потенциально стойких побочных эффектов [121]. Это решение является официальным и применимо во всех странах Европейского союза. Национальным властям рекомендовано обеспечить соблюдение данной рекомендации и принять все необходимые меры, которые будут способствовать правильному использованию препаратов данной группы. При неосложненном цистите фторхинолоны можно применять только в случае, если предполагается, что все другие препараты, рекомендованные для лечения, будут неэффективны [121].

3.4.4.1. Цистит при беременности
Для лечения цистита при беременности рекомендуется короткий курс антибактериальной терапии [122], но не все препараты разрешены к применению. В целом, допустимо назначать пенициллины, цефалоспорины, фосфомицин, нитрофурантоин (кроме случаев недостаточности глюкоза-6-фосфат-дегидрогеназы и в конце беременности), триметоприм (кроме первого триместра) и сульфаниламиды (кроме последнего триместра).

3.4.4.2. Цистит у мужчин
Неосложненный цистит без вовлечения предстательной железы встречается редко, поэтому при появлении у мужчин симптомов ИМВП рекомендуются препараты, проникающие в ткань предстательной железы. Длительность терапии должна составлять не менее 7 дней, предпочтительно с назначением триметоприма/сульфаметоксазола или фторхинолонов, при наличии чувствительности (см. раздел 3.4.4.4) [123].

3.4.4.3. Почечная недостаточность
У больных с почечной недостаточностью выбор препаратов зависит от снижения функции почек. Большинство антибиотиков имеют широкий терапевтический диапазон. При уровне СКФ > 20 мл/мин коррекция дозы не требуется, кроме препаратов с нефротоксическим потенциалом, например аминогликозидов. Комбинация петлевых диуретиков (фуросемид) и цефалоспоринов является нефротоксичной. При скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73м^2 противопоказан нитрофурантоин, поскольку его накопление приводит к увеличению риска побочных эффектов и снижению эффективности, вследствие недостаточного попадания в мочевыводящие пути [124].

3.4.4.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по антибактериальной терапии неосложненного цистита

Резюме по данным литературы	**УД**
Антибактериальная терапия превосходит по эффективности плацебо в лечении неосложненного цистита у женщин	1b
Аминопенициллины и фторхинолоны не показаны для лечения неосложненного цистита вследствие отрицательных экологических эффектов, увеличения показателей резистентности и их более частого использования против бактерий, вырабатывающих бета-лактамазы расширенного спектра	3

Рекомендации	**Ср**
К препаратам первой линии острого неосложненного цистита у женщин относятся фосфомицина трометамол, пивмециллинам или нитрофурантоин	Сильная
Аминопенициллины и фторхинолоны не показаны для лечения острого неосложненного цистита	Сильная

Таблица 1. Рекомендации по антибактериальной терапии при неосложненном цистите

Антибиотик	**Ежедневная доза**	**Продолжительность терапии**	**Комментарии**
Первая линия			
Фосфомицина трометамол	3 г однократно	1 день	Рекомендуется только для женщин с неосложненным циститом
Макрокристаллы нитрофурантоина	50–100 мг 4 раза в день	5 дней	
Моногидрат/ макрокристаллы нитрофурантоина	100 мг 2 раза в день	5 дней	
Макрокристаллы нитрофурантоина длительного действия	100 мг 2 раза в день	5 дней	
Пивмециллинам	200 мг 3 раза в день	3–5 дней	
Альтернативные препараты			
Цефалоспорины (например, цефадроксил)	500 мг 2 раза в день	3 дня	Или эквивалентные препараты
Если локальная резистентность E. coli < 20%			
ТМР	200 мг 2 раза в день	5 дней	Кроме первого триместра беременности
ТМР/сульфаметоксазол	160/800 мг 2 раза в день	3 дня	Кроме первого триместра беременности
Терапия у мужчин			
ТМР/сульфаметоксазол	160/800 мг 2 раза в день	7 дней	У мужчин применение ограничено. Можно использовать фторхинолоны в соответствии с данными чувствительности

3.4.5. Наблюдение

Рутинное выполнение общего анализа мочи (ОАМ) или культуральное исследование мочи у бессимптомных пациентов не показано [26]. У женщин, у которых симптомы не проходят к концу лечения или разрешаются, но рецидивируют в течение двух недель, следует выполнить культуральное исследование мочи с определением чувствительности выделенных возбудителей к антибиотикам [125]. В этой ситуации следует предположить, что возбудитель не чувствителен к применяемому антибиотику, поэтому необходимо провести повторную терапию другим препаратом в течение 7 дней [125].

3.5. Рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей

3.5.1. Введение

Рецидивирующие ИМВП представляют собой рецидив неосложненных и/или осложненных ИМВП с частотой не менее трех эпизодов в год или двух эпизодов в течение 6 последних месяцев. Хотя рецидивирующие ИМВП включают поражение нижних мочевыводящих путей (цистит) и верхних мочевыводящих путей (пиелонефрит), повторное развитие пиелонефрита требует исключения осложненной ИМВП.

3.5.2. Диагностика

Рецидивирующие ИМВП встречаются часто. Факторы риска представлены в табл. 2.

Диагноз рецидивирующей ИМВП подтверждается положительным посевом мочи. Рутинное выполнение цистоскопии и методов визуализации у женщин с рецидивирующими ИМВП не рекомендуется в связи с низкой диагностической ценностью [126], однако их необходимо проводить при нетипичной клинической картине, например при подозрении на камни почек, обструкцию, интерстициальный цистит или переходно-клеточный рак.

Таблица 2. Возрастные факторы риска рецидивирующих ИМВП у женщин [71, 101, 127]

Молодые женщины и женщины пременопаузального возраста	Женщины постменопаузального и пожилого возраста
Половой акт Использование спермицидов Новый половой партнер Анамнез ИМВП у матери Анамнез ИМВП в детском возрасте Группа крови: антиген-секреторный статус	Анамнез ИМВП в пременопаузальном возрасте Недержание мочи Атрофический вагинит вследствие дефицита эстрогенов Цистоцеле Увеличение объема остаточной мочи Группа крови: антиген-секреторный статус Катетеризация мочевого пузыря и нарушение функционального статуса у женщин пожилого возраста, живущих в домах престарелых

3.5.3. Антибактериальное лечение и наблюдение

Профилактика рецидивирующих ИМВП включает информацию по избеганию факторов риска, неантибактериальным мероприятиям и антибактериальной профилактике [125]. Рекомендуется соблюдать именно такой порядок мер профилактики, а также выявлять и устранять любые урологические факторы риска. Большой объем остаточной мочи требует коррекции, при необходимости с использованием чистой периодической катетеризации мочевого пузыря.

3.5.3.1. Изменение образа жизни

Различные поведенческие мероприятия и меры личной гигиены (недостаточное употребление жидкости, отсроченное мочеиспускание после полового акта, подмывание после акта дефекации спереди назад, спринцевание и ношение тугого синтетического нижнего белья) могут снижать риск рецидивирующих ИМВП, но в исследованиях не показано их эффективности [125].

3.5.3.2. Неантибактериальная профилактика

Доступно много методов неантибактериальной профилактики рецидивирующих ИМВП, но только ряд из них изучался в хорошо спланированных исследованиях [128, 129].

3.5.3.2.1. Гормональная терапия

У женщин постменопаузального возраста показана тенденция к снижению риска рецидивирующих ИМВП при использовании вагинальных эстрогенов, но не пероральных форм [128, 130].

3.5.3.2.2. Профилактика иммуноактивными препаратами

Эффективность ОМ-89 (Уро-Ваксом) хорошо описана, и в ряде РКИ показано его превосходство над плацебо и хороший профиль безопасности, в связи с чем он может быть рекомендован для иммунопрофилактики у женщин с рецидивирующими ИМВП [128, 131–133]. Нужно установить его эффективность в других группах пациентов и эффективность относительно антибиотиков.

3.5.3.2.3. Профилактика пробиотиками (штаммы лактобактерий)

В объединенных данных метаанализа не показано эффективности препаратов лактобактерий для профилактики рецидивирующих ИМВП [134]. Однако различия в эффективности доступных пре-

паратов свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований, прежде чем можно будет дать рекомендации за или против.

3.5.3.2.4. Профилактика клюквенным соком
В небольшом числе исследований получены доказательства, подтверждающие, что прием клюквы эффективен для снижения частоты инфекций нижних мочевыводящих путей у женщин [135, 136]. Однако в метаанализе, включавшем 24 исследования и 4473 пациентов, показано, что продукты, содержащие клюкву, статистически значимо не снижают частоту симптоматических ИМВП у женщин [137]. Учитывая противоречивые результаты, нельзя дать рекомендаций по ежедневному приему препаратов клюквы.

3.5.3.2.5. Профилактика D-маннозой
В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании без ослепления показано, что D-манноза в ежедневной дозе 2 г превосходит плацебо и сопоставима с 50 мг нитрофурантоина в профилактике рецидивирующих ИМВП [138]. Тем не менее этих данных недостаточно, чтобы дать рекомендации, поэтому D-маннозу в настоящее время можно использовать только в рамках клинических исследований.

3.5.3.2.6. Внутрипузырные инстилляции
Внутрипузырные инстилляции гиалуроновой кислоты и хондроитин сульфата используют для восстановления гликозаминогликанового слоя при лечении интерстициального цистита, гиперактивного мочевого пузыря, постлучевого цистита и для профилактики рецидивирующих ИМВП [139]. В обзоре 27 исследований авторы пришли к выводу о срочной необходимости крупных исследований, в которых бы оценивали эффективность данных внутрипузырных инстилляций [140]. По этой причине в настоящее время нельзя дать рекомендации.

3.5.3.3. Антибактериальная профилактика рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей
3.5.3.3.1. Постоянная профилактика низкими дозами антибиотиков и посткоитальная профилактика
Антибактериальная профилактика может проводиться непрерывно в течение более длительного периода времени (3–6 месяцев) или в режиме однократного применения после полового акта, поскольку оба режима позволяют снизить частоту рецидивов [141]. Посткоитальная антибактериальная профилактика должна применяться только после консультирования и поведенческой терапии, когда другие методы лечения неэффективны. Режимы включают нитрофурантоин 50 мг или 100 мг 1 р/сут, фосфомицина трометамол 3 г каждые 10 дней, а во время беременности – цефалексин 125 мг или 250 мг или цефаклор 250 мг 1 р/сут [125, 142]. Посткоитальная профилактика для снижения риска рецидива показана беременным женщинам с частыми обострениями ИМВП до беременности [143].

3.5.3.3.2. Самодиагностика и самолечение
При хорошей комплаентности допустимы самодиагностика и самолечение коротким курсом антибиотика [144]. Выбор препаратов аналогичен таковому при спорадических острых неосложненных ИМВП (см. раздел 3.4.4.4).

3.5.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике и лечению рецидивирующих ИМВП

Резюме по данным литературы	**УД**
Дополнительные методы исследования, включая цистоскопию, методы визуализации и другие, имеют низкую диагностическую ценность при рецидивирующих ИМВП	3
В исследованиях не выявлено связи между изучаемыми поведенческими факторами риска и развитием рецидивирующих ИМВП	3
Заместительная терапия эстрогенами обладает некоторой эффективностью в профилактике рецидивирующих ИМВП у женщин постменопаузального возраста	1b
По данным ряда РКИ, ОМ-89 превосходит плацебо по эффективности для иммунопрофилактики у женщин с рецидивирующими ИМВП и имеет хороший профиль безопасности	1a
Длительная антибактериальная профилактика низкими дозами и посткоитальная антибактериальная профилактика снижают риск рецидива ИМВП	1b
В проспективном когортном исследовании показано, что периодическое самостоятельное назначение антибиотиков является эффективным, безопасным и экономически целесообразным у женщин с рецидивирующими ИМВП	2b

Рекомендации	СР
Для диагностики рецидивирующих ИМВП необходимо выполнять посев мочи	Сильная
Женщинам моложе 40 лет с рецидивирующими ИМВП и отсутствием других факторов риска не обязательно проводить обширные диагностические процедуры (цистоскопию, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости)	Слабая
Рекомендуйте пациентам изменение образа жизни, которое может снижать риск рецидива ИМВП	Слабая
Для профилактики рецидивирующих ИМВП у женщин постменопаузального возраста рекомендуются вагинальные эстрогены	Слабая
Для снижения риска рецидивирующих ИМВП у женщин всех возрастов рекомендуется иммуноактивная профилактика	Сильная
При неэффективности изменений образа жизни для профилактики рецидивирующих ИМВП рекомендуется непрерывная антибактериальная терапия или посткоитальная профилактика, однако необходимо предупреждать пациентов о возможных побочных эффектах	Сильная
При хорошей комплаентности допустимо самолечение короткими курсами антибактериальной терапии	Сильная

3.6. Острый неосложненный пиелонефрит

Неосложненный пиелонефрит определяется как пиелонефрит у небеременных женщин пременопаузального возраста без выявленных урологических нарушений или сопутствующих заболеваний.

3.6.1. Диагностика

3.6.1.1. Клиническая диагностика

Симптомами, позволяющими заподозрить острый пиелонефрит, служат озноб, боль в поясничной области, тошнота и рвота, лихорадка (температура тела > 38 °C) или болезненность при пальпации в области реберно-позвоночного угла. Пиелонефрит может протекать без признаков цистита [145]. Беременные женщины с острым пиелонефритом требуют особого внимания, поскольку ИМВП могут не только оказывать неблагоприятное влияние на женщин с анемией, почечной и дыхательной недостаточностью, но также и на плод, с увеличением частоты преждевременных родов [146].

3.6.1.2. Дифференциальная диагностика

Крайне важно дифференцировать в ранние сроки, насколько это возможно, неосложненный и осложненный, преимущественно обструктивный, пиелонефрит, поскольку он быстро может перейти в уросепсис. Дифференциальная диагностика проводится с использованием методов визуализации (см. раздел 3.6.1.4).

3.6.1.3. Лабораторная диагностика

Для постановки диагноза рекомендуется проведение анализа мочи с определением количества лейкоцитов, эритроцитов и нитритов [147]. Кроме того, во всех случаях пиелонефрита необходимо выполнять посев мочи с определением чувствительности к антибактериальным препаратам.

3.6.1.4. Инструментальная диагностика

Пациентам с мочекаменной болезнью в анамнезе, нарушением функции почек или высоким уровнем pH мочи показано УЗИ [148]. При сохранении у пациента лихорадки > 72 часов от начала терапии или ухудшении клинического состояния следует провести дополнительные исследования, такие как спиральная компьютерная томография (КТ) без болюсного усиления или экскреторная урография [148]. Для диагностики отягощающих факторов у беременных женщин предпочтительно использовать УЗИ или магнитно-резонансную томографию (МРТ) во избежание риска облучения плода [148].

3.6.2. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике неосложненного пиелонефрита

Резюме по данным литературы	УД
Всем пациентам с острым пиелонефритом в дополнение к общему анализу мочи необходимо выполнять посев мочи на стерильность с определением чувствительности к антибиотикам	4
В проспективном обсервационном когортном исследовании показано, что методы визуализации можно проводить не всем взрослым пациентам с ИМВП и фебрильной температурой, без потери клинически важной информации при использовании простых клинических прогностических правил	2b
При сохранении фебрильной температуры в течение 72 часов после лечения или подозрении на осложнения, например сепсис, показаны дополнительные методы исследования, включая КТ без контрастного усиления	4

Рекомендации	СР
Для рутинной диагностики необходимо выполнить общий анализ мочи (например, анализ тест-полосками), включая оценку эритроцитов, лейкоцитов и нитритов	Сильная
Пациентам с пиелонефритом необходимо выполнять посев мочи с определением чувствительности к антибиотикам	Сильная
Для исключения обструктивного пиелонефрита необходимо выполнить УЗИ верхних мочевыводящих путей	Сильная

3.6.3. Лечение

3.6.3.1. Амбулаторное лечение

Фторхинолоны и цефалоспорины являются единственными препаратами, которые можно рекомендовать для пероральной эмпирической терапии неосложненного пиелонефрита [149]. При этом пероральные цефалоспорины создают значительно более низкую концентрацию в крови и моче, чем внутривенные препараты. Следует избегать использования таких препаратов, как нитрофурантоин, пероральный фосфомицин и пивмециллинам, поскольку они не создают достаточную концентрацию в ткани почки [150]. При аллергии или доказанной резистентности к фторхинолонам другие приемлемые препараты включают триметоприм-сульфаметоксазол (160/800 мг) или пероральные бета-лактамы, при подтвержденной чувствительности. Если такие препараты назначаются до получения результатов посева, необходимо вначале внутривенно ввести парентеральный препарат длительного действия (например, цефтриаксон). При остром пиелонефрите короткий амбулаторный курс антибиотиков сопоставим по клинической и микробиологической эффективности с длительной терапией, но связан с более высокой частотой рецидива в течение 4–6 недель. Кроме того, необходимо учитывать местные рекомендации и показатели резистентности [151].

3.6.3.2. Стационарное лечение

Больным с неосложненным пиелонефритом, которым требуется госпитализация, необходимо вначале назначить внутривенные антибиотики, включая фторхинолоны, аминогликозид (с или без ампициллина), цефалоспорины с расширенным спектром действия или пенициллины [152]. Клиническая эффективность цефтолозана/тазобактама при неосложненном пиелонефрите составляет более 90% [153, 154]. При штаммах, резистентных к левофлоксацину, он превосходит по композитной частоте выздоровления левофлоксацин [155]. Комбинация цефтазидима и авибактама эффективна для лечения резистентных к цефтазидиму Enterobacteriaceae и Pseudomonas aeruginosa [156].

Новые антимикробные препараты включают имипенем/циластатин, цефидерокол, меропенем/ваборбактам и плазомицин. В рандомизированном исследовании II фазы получены хорошие показатели клинического выздоровления при использовании имипенема/циластатина [157]. Цефтазидим-авибактам и дорипенем имеют сопоставимую эффективность против патогенов, резистентных к цефтазидиму, и могут выступать в качестве альтернативы карбапенемам [158]. В рандомизированном исследовании III фазы показано, что меропенем/ваборбактам не уступает по эффективности пиперациллину/тазобактаму [159]. Он также эффективен при Enterobacteriaceae, резистентных к карбапенемам, с показателями выздоровления 65% по сравнению с наилучшей доступной терапией [160]. Плазомицин 1 р/сут не уступает меропенему в лечении осложненных ИМВП и острого пиелонефрита, вызванного Enterobacteriaceae, включая полирезистентные штаммы [161]. По данным рандомизированного исследования II фазы, цефидерокол не уступает по эффективности имипенему/циластатину в лечении осложненных ИМВП у пациентов с полирезистентными грамотрицательными штаммами [162].

Карбапенемы и новые препараты с широким спектром действия показаны только пациентам, у которых в первых результатах посева предполагаются полирезистентные штаммы. Выбор препаратов зависит от локальных данных по резистентности и результатов анализа чувствительности. При симптомах уросепсиса рекомендуется эмпирически назначать препараты, активные против бактерий, вырабатывающих бета-лактамазы расширенного спектра [163]. После улучшения состояния, когда пациенты могут пить воду, их можно переводить на пероральные препараты [164].

3.6.3.2.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению неосложненного пиелонефрита

Резюме по данным литературы	**УД**
Фторхинолоны и цефалоспорины являются единственными препаратами, которые рекомендуются для пероральной эмпирической терапии неосложненного пиелонефрита	1b
Препараты для внутривенного введения при неосложненном пиелонефрите включают фторхинолоны, аминогликозиды (в том числе с ампициллином), цефалоспорины с расширенным спектром действия или пенициллины	1b
Карбапенемы и новые препараты с широким спектром действия показаны только пациентам, у которых в первых результатах посева предполагаются полирезистентные штаммы	4
Выбор антибактериальной терапии зависит от локальной чувствительности, и его следует оптимизировать по результатам посева мочи	3

Рекомендации	**СР**
Первой линией терапии неосложненного пиелонефрита у пациентов, которым не требуется госпитализация, является короткий курс фторхинолонов	Сильная
Пациентам с неосложненным пиелонефритом, которым требуется госпитализация, показана внутривенная антибактериальная терапия	Сильная
После улучшения клинического состояния и возможности принимать жидкость необходимо переводить пациентов с парентеральной терапии на пероральные антибиотики	Сильная
Нитрофурантоин, пероральный фосфомицин и пивмециллинам не показаны для лечения неосложненного пиелонефрита	Сильная

Таблица 3. Рекомендации по эмпирической пероральной антибактериальной терапии при неосложненном пиелонефрите

Антибиотик	**Ежедневная доза**	**Длительность терапии**	**Комментарии**
Ципрофлоксацин	500–750 мг 2 раза в день	7 дней	Резистентность к фторхинолонам не должна превышать 10%
Левофлоксацин	750 мг 1 раз в день	5 дней	
ТМП-сульфаметоксазол	160/800 мг 2 раза в день	14 дней	При эмпирическом использовании этих препаратов вначале необходимо внутривенно вводить антибиотики длительного действия (например, цефтриаксон)
Цефподоксим	200 мг 2 раза в день	10 дней	
Цефтибутен	400 мг 1 раз в день	10 дней	

Таблица 4. Рекомендации по эмпирической парентеральной антибактериальной терапии при неосложненном пиелонефрите

Рекомендации		
Первая линия терапии		
Антибиотик	**Ежедневная доза**	**Комментарии**
Ципрофлоксацин	400 мг 2 раза в день	
Левофлоксацин	750 мг 1 раз в день	
Цефотаксим	2 г 3 раза в день	Не исследовались для монотерапии при остром неосложненном пиелонефрите
Цефтриаксон	1–2 г 1 раз в день	Изучалось применение более низкой дозы, но рекомендуется использовать более высокую дозу
Вторая линия терапии		
Цефепим	1–2 г 2 раза в день	Изучалось применение более низкой дозы, но рекомендуется использовать более высокую дозу
Пиперациллин/тазобактам	2,5–4,5 г 3 раза в день	
Цефтолозан/тазобактам	1,5 г 3 раза в день	
Цефтазидим/авибактам	2,5 г 3 раза в день	
Гентамицин	5 мг/кг 1 раз в день	Не исследовались для монотерапии при остром неосложненном пиелонефрите
Амикацин	15 мг/кг 1 раз в день	
Альтернативные препараты		
Имипенем/циластатин	0,5/0,5 г 3 раза в день	Карбапенемы показаны только пациентам, у которых при исследовании мочи выявлены полирезистентные штаммы
Меропенем	1 г 3 раза в день	
Цефтолозан/тазобактам	1,5 г 3 раза в день	
Цефтазидим/авибактам	2,5 г 3 раза в день	
Цефидерокол	2 г 3 раза в день	
Меропенем-ваборбактам	2 г 3 раза в день	
Плазомицин	15 мг/кг 1 раз в день	

Беременным женщинам с пиелонефритом, при легкой степени выраженности симптомов и доступности хорошего наблюдения, можно проводить амбулаторное лечение соответствующими антибиотиками [165, 166]. При более тяжелом течении пиелонефрита, как правило, требуется госпитализация с поддерживающей терапией. После улучшения состояния можно переводить пациентов с парентеральной на пероральную терапию до общей длительности 7–10 дней. У мужчин с фебрильной ИМВП, пиелонефритом, рецидивирующей инфекцией или при подозрении на отягощающие факторы рекомендуется терапия в течение не менее двух недель, предпочтительно с назначением фторхинолонов, поскольку часто вовлекается предстательная железа [167].

3.6.4. Наблюдение

Рутинное выполнение ОАМ или культуральное исследование мочи у бессимптомных пациентов не показано.

3.7. Осложненные инфекции мочевыводящих путей

3.7.1. Введение

Осложненные ИМВП развиваются у пациентов, у которых общие факторы риска (например, сахарный диабет или иммуносупрессия) или специфические анатомические или функциональные нарушения мочевыводящих путей (обструкция, неполное мочеиспускание вследствие детрузорной дисфункции) затрудняют эрадикацию инфекции по сравнению с неосложненными ИМВП [168–170]. Новый подход к лечению осложненных ИМВП предполагает также учитывать инфекции, вызванные полирезистентными уропатогенами [171]. В таблице 5 представлены факторы, которые общеприняты в качестве причин осложненных ИМВП. Группа осложненных ИМВП включает различные фоновые состояния, поэтому характеристики пациентов могут сильно отличаться. По этой причине очевидно, что для диагностики и лечения осложненных ИМВП стандартный подход неэффективен, хотя общие принципы терапии применимы в большинстве случаев. Следующие рекомендации основаны на рекомендациях Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) Немецкой рабочей группы по антибактериальной терапии [172].

Таблица 5. Факторы, связанные с осложненными ИМВП [171–174]

Обструкция на любом уровне мочевыводящих путей	ИМВП у мужчин
Инородные тела	Беременность
Неполное опорожнение мочевого пузыря	Сахарный диабет
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс	Иммуносупрессия
Недавно проводимые инструментальные вмешательства	Нозокомиальные инфекции
Выделение бактерий, вырабатывающих бета-лактамазы расширенного спектра	Выделение полирезистентных штаммов

3.7.2. Диагностика

3.7.2.1. Клиническая картина

Осложненные ИМВП не всегда проявляются клиническими симптомами (дизурией, императивными позывами, учащенным мочеиспусканием, болью в поясничной области, болезненностью при пальпации в области реберно-позвоночного угла, болью в надлобковой области и лихорадкой), хотя в некоторых клинических ситуациях симптомы могут быть нетипичными, например, при нейрогенной дисфункции мочевого пузыря или катетер-ассоциированных инфекциях мочевыводящих путей (КАИМВП) или у больных после радикальной цистэктомии с деривацией мочи. Кроме того, у всех пациентов с нефростомой могут быть атипичные симптомы. Клиническая картина осложненных ИМВП может варьировать от тяжелого инструктивного острого пиелонефрита с угрозой развития уросепсиса до послеоперационных КАИМВП, которые могут разрешаться самостоятельно после удаления катетера. Следует также иметь в виду, что симптомы, особенно симптомы нарушенного мочеиспускания (СНМ), могут быть обусловлены не только ИМВП, но и другими урологическими нарушениями, такими как доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) и вегетативная дисфункция у пациентов с повреждением спинного мозга и нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря. Кроме того, у пациентов с осложненными ИМВП часто имеются такие сопутствующие заболевания, как сахарный диабет и почечная недостаточность, которая может быть связана и с урологическими нарушениями.

3.7.2.2. Культуральное исследование мочи

Для выявления или исключения клинически значимой бактериурии при подозрении на осложненные ИМВП рекомендуется выполнять посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам.

3.7.3. Микробиология возбудителей и резистентность к антибиотикам

Осложненные ИМВП могут вызываться широким спектром микроорганизмов. Этот спектр намного шире, чем при неосложненных ИМВП, при этом имеется более высокая вероятность того, что возбудители будут резистентны к антибиотикам (особенно при осложненной ИМВП, связанной с лечением) [173, 174]. E. coli, Proteus, Klebsiella, Pseudomonas, Serratia spp. и Enterococcus spp. – наиболее распространенные возбудители, которые выделяются у пациентов с осложненными ИМВП. Преобладающими патогенами являются представители семейства Enterobacteriaceae (60–75%), среди которых основное место по частоте, особенно если заболевание начинается с ИМВП, занимает E. coli. Спектр возбудителей осложненных ИМВП может варьировать и различаться в разных лечебных учреждениях [175].

3.7.4. Основные принципы лечения осложненных ИМВП

Обязательно проводится адекватное лечение сопутствующих урологических нарушений или осложняющих факторов. Оптимальная антибактериальная терапия осложненных ИМВП зависит от тяжести состояния при диагностике, а также локальных данных по резистентности и специфических факторов риска пациента (например, аллергии). Кроме того, необходимо выполнить посев мочи с определением чувствительности к антибактериальным препаратам. Вначале проводится эмпирическая терапия с последующим переходом на (пероральный) препарат, согласно результатам анализа чувствительности.

3.7.4.1. Выбор антибиотиков

Учитывая современные показатели резистентности к амоксициллину, ко-амоксиклаву, триметоприму и триметоприму/сульфаметоксазолу, можно прийти к выводу, что эти препараты не подходят для эмпирической терапии неосложненного пиелонефрита, а следовательно, и для лечения всех осложненных ИМВП [176]. Это также относится к ципрофлоксацину и другим фторхинолонам у урологических больных [176].

Больные с ИМВП и системными симптомами, которым требуется госпитализация, вначале должны получать антибиотики внутривенно, например, аминогликозиды с или без амоксициллина, или цефалоспорины второго поколения, или пенициллины с расширенным спектром действия с или без аминогликозида [172]. Выбор между этими препаратами проводится с учетом локальных данных по резистентности, а режим терапии выбирают по результатам анализа чувствительности [150]. Эти рекомендации подходят не только для пиелонефрита, но и для всех других осложненных ИМВП.

Изучаются альтернативные режимы для лечения осложненных ИМВП, особенно вызванных полирезистентными штаммами. По данным объединенного анализа клинических исследований III фазы, цефтолозан/тазобактам 1,5 г каждые 8 часов имеет высокие показатели клинического выздоровления при осложненных ИМВП, вызванных Enterobacteriaceae, вырабатывающими бета-лактамазы расширенного спектра [177]. Цефидерокол (2 г) 3 р/сут не уступает по эффективности имипенему/циластатину (1 г) 3 р/сут в лечении осложненных ИМВП у пациентов с полирезистентными грамотрицательными штаммами [162]. В рандомизированном исследовании II фазы показано, что имипенем/циластатин в комбинации с релебактамом (250 или 125 мг) сопоставим по эффективности с монотерапией имипенемом/циластатином в лечении осложненных ИМВП [157]. Согласно результатам систематического обзора, в котором в 25% случаев выявлялись Enterobacteriaceae, вырабатывающие бета-лактамазы расширенного спектра, цефтазидим/авибактам обладает аналогичной эффективностью с карбапенемами в лечении осложненных ИМВП, но чаще вызывает нежелательные явления [178]. Плазомицин 1 р/сут не уступает по эффективности меропенему в лечении осложненных ИМВП, вызванных Enterobacteriaceae, включая полирезистентные штаммы [161].

Учитывая высокие показатели резистентности, особенно у пациентов, госпитализированных в отделение урологии, фторхинолоны не являются препаратами выбора для эмпирической терапии, особенно если больной получал ципрофлоксацин в последние 6 месяцев [179]. Фторхинолоны рекомендуются в качестве эмпирической терапии только в случае нетяжелого течения, если можно начинать лечение с пероральных препаратов, или при аллергических реакциях на бета-лактамные антибиотики. Левофлоксацин 750 мг в/в 1 р/сут в течение 5 дней не уступает 7–14-дневному курсу левофлоксацина 500 мг 1 р/сут, при котором вначале препарат вводится инфузионно, а после улучшения симптоматики пациент переводится на пероральный прием [180].

3.7.4.2. Продолжительность антибактериальной терапии

Рекомендуемая длительность лечения обычно составляет от 7 [181] до 14 дней (у мужчин, если не исключен простатит) [182], но зависит от коррекции сопутствующих изменений. Если у пациен-

та нет гемодинамических нарушений и фебрильной температуры в течение не менее 48 часов, при наличии относительных противопоказаний к применяемому препарату можно сократить длительность терапии (до 7 дней) [180].

3.7.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению осложненных ИМВП

Резюме по данным литературы	**УД**
Пациентам с ИМВП и системными симптомами, которым требуется госпитализация, показана внутривенная антибактериальная терапия с учетом локальных данных по резистентности или результатов ранее выполненного посева и последующей коррекцией после получения результатов посева мочи	1b
Если показатели резистентности к фторхинолонам превышают 10%, а у пациента имеются противопоказания к цефалоспоринам третьего поколения или аминогликозидам, в качестве эмпирической терапии осложненного пиелонефрита у женщин можно использовать ципрофлоксацин	2
В случае аллергии на пенициллины допустимо назначать цефалоспорины третьего поколения, за исключением системных анафилактических реакций в анамнезе	2
При осложненных ИМВП с системными проявлениями эмпирическая терапия должна перекрывать бета-лактамазы расширенного спектра, если есть риск наличия бактерий, вырабатывающих эти ферменты, на основании высоких показателей распространенности, результатов ранее выполненного посева или ранее проводимой антибактериальной терапии	2
Левофлоксацин 750 мг в/в 1 р/сут в течение 5 дней не уступает 7–14-дневному курсу левофлоксацина 500 мг 1 р/сут, при котором вначале препарат вводится инфузионно, а после улучшения симптоматики пациент переводится на пероральный прием	2

Рекомендации	**СР**
Рекомендуется комбинация: • амоксициллина и аминогликозидов; • цефалоспорина второго поколения и аминогликозида; • в/в цефалоспорины третьего поколения в виде эмпирической терапии осложненных ИМВП с системными проявлениями	Сильная
Ципрофлоксацин можно использовать только в том случае, если показатели местной резистентности составляют < 10%, когда: • весь курс терапии проводится перорально; • пациентам не требуется госпитализация; • имеется аллергия на бета-лактамные антибиотики	Сильная
Не рекомендуется назначать ципрофлоксацин и другие фторхинолоны для эмпирической терапии осложненных ИМВП у пациентов из урологического отделения или если больные получали фторхинолоны в течение последних 6 месяцев	Сильная
Необходимо проводить коррекцию анатомических изменений и/или осложняющих факторов.	Сильная

3.8. Катетер-ассоциированные инфекции мочевыводящих путей

3.8.1. Введение

КАИМВП развиваются у пациентов с установленным катетером или у тех, кому проводилась катетеризация в течение 48 часов. Проводить анализ литературы затруднительно, поскольку во многих опубликованных исследованиях используется термин «катетер-ассоциированная бактериурия» без указания, у какой части пациентов была бессимптомная бактериурия, а у какой – ИМВП, связанные с катетером, а в ряде публикаций используют термин «КАИМВП», описывая катетер-ассоциированную бессимптомную бактериурию [173]. Настоящие рекомендации основаны на рекомендациях Немецкой рабочей группы по антибактериальной политике (Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB)) [172], а также рекомендациях IDSA [173].

3.8.2. Эпидемиология, этиология и патогенез

КАИМВП являются основной причиной вторичной нозокомиальной бактериемии, примерно 20% случаев которой связаны с мочевыводящими путями. Смертность у таких больных составляет около 10% [183]. Встречаемость бактериурии, связанной с постоянными катетерами, достигает 3–8% в день [184–188]. Длительность катетеризации, возможно, является наиболее важным фактором

риска развития КАИМВП [189, 190]. Катетеризация нарушает защитные механизмы и упрощает доступ уропатогенов в мочевой пузырь. Постоянный катетер облегчает колонизацию уропатогенами, обеспечивая поверхность для прикрепления клеток, связывающих рецепторы, распознаваемые бактериальными адгезинами, таким образом усиливая адгезию микробов. Кроме того, нарушение целостности слизистой мочевыводящих путей создает новые места связывания для бактериальных адгезинов, а за счет скопления ниже уровня катетера увеличивается объем остаточной мочи [191]. КАИМВП часто имеют полимикробную этиологию и вызываются полирезистентными уропатогенами.

3.8.3. Диагностика

3.8.3.1. Клиническая диагностика

Признаки и симптомы КАИМВП включают появление или усиление фебрильной температуры, озноба, нарушений ментального статуса, вялости или недомогания без других установленных причин, боль в боку, болезненность в области реберно-позвоночного угла, острую гематурию, дискомфорт в малом тазу, а у больных, у которых удален катетер, дизурию, ургентное или учащенное мочеиспускание, боль или болезненность в надлонной области [172]. Наличие или отсутствие запаха мочи или мутной мочи у пациентов с катетером само по себе не позволяет дифференцировать катетер-ассоциированную бессимптомную бактериурию и КАИМВП [172, 173].

3.8.3.2. Лабораторная диагностика

Микробиологически КАИМВП определяется как концентрация одного или более штаммов ≥ 10^3 КОЕ/мл в одном образце мочи, полученной с катетера, или в средней порции мочи, полученной при мочеиспускании, у пациентов с уретральным, надлобковым катетером или уропрезервативом, удаленными в течение предыдущих 48 часов. У больных с катетером пиурия не является диагностическим критерием КАИМВП. Наличие, отсутствие или выраженность пиурии не является дифференциальным признаком катетер-ассоциированной бессимптомной бактериурии и КАИМВП. Пиурию, сопровождающую катетер-ассоциированную бессимптомную бактериурию, не следует рассматривать в качестве показания для назначения антибактериальной терапии. Отсутствие пиурии у больных с клиническими симптомами исключает диагноз КАИМВП [173].

3.8.3.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике катетер-ассоциированных ИМВП

Резюме по данным литературы	**УД**
У пациентов с постоянным уретральным или надлобковым катетером развивается бессимптомная бактериурия, при которой не показана антибактериальная терапия	1a
Наличие или отсутствие запаха мочи или мутной мочи у пациентов с катетером само по себе не позволяет дифференцировать катетер-ассоциированную бессимптомную бактериурию и КАИМВП	2
Микробиологически КАИМВП определяется как концентрация одного или более штаммов ≥ 10^3 КОЕ/мл в одном образце мочи, полученной с катетера, или в средней порции мочи, полученной при мочеиспускании, у пациентов с катетером, удаленным в течение предыдущих 48 часов	3

Рекомендации	**СР**
При отсутствии симптомов у пациентов с катетером не обязательно выполнять посев мочи на стерильность	Сильная
Пиурия не является показателем КАИМВП	Сильная
Наличие или отсутствие запаха мочи или мутной мочи само по себе не является дифференциальным признаком катетер-ассоциированной бессимптомной бактериурии и КАИМВП	Сильная

3.8.4. Лечение

Вследствие широкого спектра возможных возбудителей и более высокой вероятности резистентности к антибиотикам перед началом антибактериальной терапии по поводу предполагаемой КАИМВП необходимо взять мочу на посев после установки нового катетера. Перед началом антибактериальной терапии необходимо выполнить посев собранной катетером мочи [173]. На основании результатов исследований глобальной распространенности инфекций в урологии (GPIU), при

КАИМВП уропатогены сравнимы с другими осложненными ИМВП, поэтому при симптоматических инфекциях терапия проводится согласно рекомендациям для осложненных ИМВП (см. раздел 3.7.5) [192].

Рекомендуемая длительность терапии у больных с КАИМВП при своевременном разрешении симптомов составляет 7 дней, а при позднем ответе – 14 дней, вне зависимости от того, остается ли у пациента катетер [173]. Больным с нетяжелым течением КАИМВП можно назначить левофлоксацин на 5 дней. В литературе опубликовано недостаточно данных по другим фторхинолонам, чтобы дать рекомендации.

У женщин в возрасте ≤ 65 лет с КАИМВП после удаления постоянного катетера при отсутствии симптомов пиелонефрита рекомендуется трехдневный курс антибиотиков. Если на момент развития ИМВП катетер стоит более двух недель, необходимо его заменить для более быстрого разрешения симптомов и снижения риска последующей катетер-ассоциированной бактериурии и ИМВП. Если возможно удалить катетер, перед началом антибактериальной терапии необходимо взять на посев среднюю порцию мочи для определения чувствительности [173]. Не следует менять постоянные катетеры на рутинной основе. Необходимо соблюдать рекомендации по установке и уходу за катетерами [193].

3.8.4.1. Рекомендации по лечению и профилактике катетер-ассоциированных ИМВП

Рекомендации	**СР**
Лечение симптоматических КАИМВП проводится согласно рекомендациям для осложненных ИМВП (см. раздел 3.7.5)	Сильная
Перед началом антибактериальной терапии у пациентов, которым удаляется уретральный катетер, необходимо выполнять посев мочи на стерильность	Сильная
Катетер-ассоциированная бессимптомная бактериурия в целом не требует лечения.	Сильная
Перед травматическими урологическими вмешательствами (например, трансуретральной резекцией предстательной железы) необходимо проводить лечение катетер-ассоциированной бессимптомной бактериурии	Сильная
Перед началом антибактериальной терапии рекомендуется заменить или удалить постоянный катетер	Сильная
Не рекомендуется наносить местные антисептики или антибиотики на катетер, уретру или меатус	Сильная
Для профилактики КАИМВП не рекомендуется назначать антибиотики	Сильная
Длительность катетеризации должна быть минимальной	Сильная

3.8.5. Удаление постоянного катетера

3.8.5.1. Вопрос по данным литературы

Позволяет ли антибактериальная профилактика снизить частоту симптоматических ИМВП после удаления постоянного катетера?

3.8.5.2. Обзор данных литературы

При структурированном литературном поиске найден один систематический обзор и метаанализ [194] с датой поиска до ноября 2012 г. и одно РКИ, опубликованное позднее [195]. Marschall и соавт. включили в метаанализ семь РКИ (n = 1520). Результаты в целом свидетельствуют об эффективности профилактики с отношением риска 0,45 (95% ДИ 0,28–0,72); абсолютным снижением риска на 5,8% (с 10,5 до 4,7%) и числом пациентов, которых необходимо пролечить, 17. Тем не менее результаты отдельных включенных исследований противоречат общим результатам метаанализа, и в пяти публикациях не показано эффективности [194]. В исследование, проведенное Fang и соавт., включено 172 пациента после лапароскопической радикальной простатэктомии, рандомизированных в группу ципрофлоксацина (n = 80, 7 дней) и отсутствия лечения (n = 80) на момент удаления уретрального катетера, в среднем через 9 дней после операции. В течение 4 недель после удаления катетера не отмечалось различий в инфекционных осложнениях. В группе профилактики выделено больше патогенов (11), устойчивых к ципрофлоксацину, по сравнению с контрольной группой (3) [195].

3.8.5.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по удалению постоянного катетера

Резюме по данным литературы	**УД**
Хотя в метаанализе показана эффективность антибактериальной профилактики для снижения риска инфекционных осложнений после удаления катетера, результаты пяти из семи исследований не подтвердили эти результаты	1a
В более позднем РКИ не показано эффективности антибактериальной профилактики для снижения инфекционных осложнений в течение 4 недель после удаления катетера	1b

Рекомендации	**СР**
Антибактериальная профилактика перед удалением постоянного катетера для снижения риска симптоматических ИМВП не показана	Слабая

3.9. Уросепсис

3.9.1. Введение

Диагноз уросепсиса следует устанавливать как можно раньше, особенно у пациентов с осложненными ИМВП. Синдром системного воспалительного ответа, известный как ССВО (лихорадка или гипотермия, лейкоцитоз или лейкопения, тахикардия, тахипноэ), считается первым событием в каскаде полиорганного поражения [196, 197], однако он не включен в последние критерии сепсиса (табл. 6) [12]. Чем тяжелее сепсис, тем выше летальность пациентов.

Лечение уросепсиса состоит из адекватных мероприятий по поддержанию жизни, своевременной и соответствующей антибиотикотерапии, дополнительной терапии и оптимального лечения нарушений со стороны мочевыводящих путей [198]. Устранение любой обструкции мочевыводящих путей является необходимым первоочередным лечебным мероприятием [198]. Урологам рекомендуется лечить пациентов с уросепсисом совместно с реаниматологами и специалистами по инфекциям.

Уросепсис может быть следствием как внебольничных, так и нозокомиальных инфекций. В большинстве случаев развития нозокомиального уросепсиса можно избежать путем проведения стандартных мероприятий по инфекционному контролю в стационаре, таких как сокращение длительности госпитализации, раннее удаление постоянных уретральных катетеров, стремление избегать неоправданных катетеризаций, правильное использование закрытых дренажных систем и ежедневное соблюдение правил асептики для предупреждения перекрестного инфицирования.

Диагноз сепсиса устанавливается на основании клинических проявлений инфекции, сопровождающихся симптомами системного воспаления, наличием симптомов органной дисфункции и стойкой гипотензии, связанной с аноксией тканей (табл. 6).

3.9.2. Эпидемиология, этиология и патогенез

ИМВП могут проявляться бактериурией со слабо выраженными клиническими симптомами или сепсисом/тяжелым сепсисом, что зависит от локализации и системного распространения процесса. Важно отметить, что прогрессирование от практически неопасного состояния до тяжелого сепсиса может произойти за очень короткое время.

Показатели смертности при тяжелом сепсисе варьируют в зависимости от источника инфекции [199]; для уросепсиса, как правило, они ниже, чем для сепсиса другой этиологии [200]. Сепсис чаще развивается у мужчин, чем у женщин [201]. За последние годы частота развития сепсиса увеличивалась на 8,7% в год [199], однако связанная с ним летальность снизилась, что позволяет говорить об улучшении лечения пациентов (за период 1995–2000 гг. общая больничная летальность снизилась с 27,8 до 17,9%) [202]. В целом частота развития сепсиса (это не относится к уросепсису), вызванного грибами, увеличилась, а преобладающими возбудителями при сепсисе стали грамположительные бактерии, в то время как ведущими возбудителями при уросепсисе остаются грамотрицательные микроорганизмы [192, 203].

При уросепсисе, как и при других формах сепсиса, тяжесть заболевания определяется преимущественно состоянием иммунной системы организма. К пациентам, более склонным к развитию уросепсиса, относятся пожилые люди, больные сахарным диабетом, пациенты с иммуносупрессией (например, после трансплантации), пациенты, получающие противоопухолевые химиопрепараты или кортикостероиды. Уросепсис также зависит от местных факторов, таких как наличие конкрементов в мочевыводящих путях, обструкция мочевыводящих путей на любом уровне, врожденные уропатии, нейрогенный мочевой пузырь или эндоскопические вмешательства. Однако любой пациент может оказаться инфицированным бактериями, способными вызвать воспаление мочевыводящих путей.

3.9.3. Диагностика

Для диагностики системных симптомов при сепсисе рекомендуется использовать полную версию шкалы Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment (SOFA) или сокращенную версию, quickSOFA (табл. 6). Следует отправлять на посев мочу, два забора крови [204] или отделяемое по дренажам. При наличии показаний необходимо без задержек выполнять УЗИ и КТ [205].

Таблица 6. Определения и критерии сепсиса и септического шока [12, 196, 197]

Состояние	Определение
Сепсис	Угрожающая жизни органная дисфункция, вызванная нарушением регуляции ответа на инфекцию. С клинической точки зрения органная дисфункция представляет собой повышение показателя индекса обследования при органной недостаточности, связанной с сепсисом (Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment (SOFA)) до 2 баллов и выше. Для быстрой диагностики разработана сокращенная шкала quickSOFA (qSOFA): частота дыхательных движений 22 в минуту и выше, нарушение сознания или систолическое давление 100 мм рт. ст. и ниже
Септический шок	Септический шок определяется как вариант сепсиса, при котором особенно выражены сердечно-сосудистые, клеточные и метаболические расстройства и выше риск смерти, чем при сепсисе. Септический шок диагностируется по следующим критериям: потребность в вазопрессорах для поддержания среднего артериального давления 65 мм рт. ст. или выше и уровень лактата крови > 2 ммоль/л (> 18 мг/дл) при отсутствии гиповолемии

3.9.4. Физиология и биохимические маркеры

E. coli остается самым распространенным возбудителем уросепсиса. В некоторых странах выделяются штаммы, обладающие резистентностью или полирезистентностью, которые трудно поддаются лечению [203]. Чаще всего уросепсис развивается у иммунокомпрометированных пациентов (на фоне иммуносупрессивной терапии), при этом типичные проявления системного сепсиса сочетаются с проявлениями локальной инфекции.

3.9.4.1. Цитокины как маркеры воспалительного ответа

Цитокины являются одним из звеньев патогенеза сепсиса [200]. Они представляют собой белки, которые регулируют выраженность и продолжительность воспалительного ответа. Цитокины выделяются различными клетками, включая моноциты, макрофаги, эндотелиальные клетки, в ответ на различные бактериальные стимулы. При тяжелом сепсисе нарушается сложное равновесие между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами. После первичного провоспалительного ответа следует иммуносупрессивная фаза. Сепсис может быть отражением подавленного состояния иммунной системы, которая не способна уничтожать возбудителей инфекции, и/или нерегулируемой и избыточной активации воспаления. У некоторых пациентов развитие сепсиса может объясняться генетической предрасположенностью. Механизмы нарушения функции органов и смерти у пациентов с сепсисом остаются до конца не изученными [200].

3.9.4.2. Биохимические маркеры

Прокальцитонин является белком-предшественником кальцитонина. У здоровых людей прокальцитонин в крови не определяется. При тяжелых генерализованных инфекциях (бактериальных, паразитарных или грибковых) с системными проявлениями уровень прокальцитонина может повышаться [206]. Напротив, при тяжелых вирусных инфекциях или воспалительных реакциях неинфекционного происхождения уровень прокальцитонина не повышен или повышен лишь умеренно. Другим маркером сепсиса является среднерегиональный проадреномедуллин. Он играет важную роль в индукции гипердинамической циркуляции на ранних стадиях сепсиса и прогрессировании до септического шока [207]. Контроль уровня прокальцитонина может иметь значение у пациентов с высокой вероятностью развития сепсиса и для дифференциальной диагностики между инфекционными и неинфекционными причинами тяжелых воспалительных реакций [206, 208]. Кроме того, лактат крови представляет собой маркер органной дисфункции, который связан со смертностью при сепсисе [209]. По этой причине у пациентов с тяжелой инфекцией уровень лактата необходимо оценивать в динамике.

3.9.5. Лечение

3.9.5.1. Профилактика

Септический шок является самой частой причиной смерти у госпитализированных пациентов с внебольничными и нозокомиальными инфекциями (20–40%). Сепсис запускает каскад реакций, последовательно прогрессирующих в тяжелый сепсис и септический шок. Лечение уросепсиса включает в себя устранение причины (обструкции), адекватные мероприятия по поддержанию жизненно важных функций и адекватную антибактериальную терапию [200, 205]. В такой ситуации для обеспечения пациента наилучшей медицинской помощью урологам рекомендуется тесно взаимодействовать с реаниматологами и специалистами по инфекционным заболеваниям.

3.9.5.1.1. Профилактические мероприятия с доказанной или высоковероятной эффективностью

Наиболее эффективные методы профилактики нозокомиального уросепсиса аналогичны таковым для других нозокомиальных инфекций [210, 211]:

- изоляция всех пациентов, инфицированных полирезистентными штаммами микроорганизмов, для того чтобы избежать перекрестного инфицирования;
- рациональное использование антибиотиков как с целью профилактики, так и с целью лечения подтвержденных инфекций для предотвращения селекции резистентных штаммов. Выбор антимикробных препаратов должен основываться на данных о преобладающих в данном лечебном учреждении возбудителях инфекций;
- сокращение длительности госпитализации. Известно, что длительное пребывание в стационаре перед операцией приводит к увеличению частоты нозокомиальных инфекций;
- как можно более раннее (по состоянию пациента) удаление постоянного уретрального катетера. Развитию НИМВП способствует как катетеризация мочевого пузыря, так и стентирование мочеточника [212]. Антибиотикопрофилактика не предотвращает колонизацию стента, которая наблюдается у 100% пациентов с постоянным и у 70% пациентов с временным стентом;
- использование закрытой дренажной системы и минимизация нарушения целостности системы (например, для сбора образцов мочи или промывания мочевого пузыря);
- использование минимально инвазивных методов для устранения обструкции мочевыводящих путей до момента стабилизации состояния пациента;
- следует уделять внимание простым повседневным мероприятиям для обеспечения асептики, включая рутинное использование одноразовых перчаток, частую обработку рук и соблюдение мер контроля над инфекционными заболеваниями, для профилактики перекрестной инфекции.

3.9.5.1.2. Адекватная периоперационная антибиотикопрофилактика

Принципы периоперационной антибиотикопрофилактики представлены в разделе 3.14. Перед назначением антибиотиков с профилактической целью следует учесть возможные нежелательные реакции.

3.9.5.2. Лечение

В одноцентровом РКИ показано, что ранняя целенаправленная интенсивная терапия улучшает выживаемость больных в неотложном отделении, поступающих с септическим шоком [213]. Однако в многоцентровых исследованиях с более качественным оказанием реанимационных мероприятий эта стратегия не приносила положительного результата [214–216]. Авторы метаанализа индивидуальных данных пациентов этих исследований пришли к выводу, что ранняя целенаправленная терапия не превосходит по эффективности стандартную терапию и связана с более высокими затратами на госпитализацию [217].

3.9.5.2.1. Антимикробная терапия

Стартовая эмпирическая терапия должна включать в себя антибиотики широкого спектра активности и в последующем корректироваться на основании результатов культурального исследования [198, 205]. Дозы антибактериальных препаратов имеют неоценимое значение у пациентов с сепсис-синдромом, они должны быть высокими, за исключением пациентов с почечной недостаточностью [198]. Антибиотики обязательно необходимо назначать не позднее чем через час после постановки клинического диагноза «сепсис» [198].

3.9.5.2.2. Контроль над очагом инфекции

Обструкция мочевыводящих путей является самым частым урологическим источником уросепсиса. Устранение любой обструкции мочевыводящих путей и удаление инородных тел, таких как

мочевые катетеры или камни, сами по себе могут привести к разрешению симптомов и выздоровлению. Это является ключевым компонентом стратегии лечения. Обструкция требует немедленного разрешения.

3.9.5.2.3. Дополнительные мероприятия

Наиболее важные дополнительные мероприятия в лечении сепсиса [198, 205]:

- инфузионная терапия кристаллоидами или альбумином, если кристаллоидов недостаточно для повышения артериального давления; пассивные изменения сердечного выброса и пульсового давления при поднятии ног являются прогностическими факторами эффективности инфузионной терапии у взрослых [218];
- в качестве вазопрессоров рекомендуется использовать норэпинефрин; добутамин предпочтительнее при дисфункции миокарда;
- гидрокортизон вводят только в случае, если на фоне инфузионной терапии и вазопрессоров среднее артериальное давление не превышает 65 мм рт. ст.;
- гемотрансфузия показана для достижения уровня гемоглобина 70–90 г/л;
- механическая вентиляция проводится с дыхательным объемом 6 мл/кг и плато давления ≤ 30 см H_2O и высоким положительным конечным давлением выдоха;
- седация должна быть минимальной; необходимо избегать препаратов, вызывающих нейромышечную блокаду;
- уровень глюкозы не должен превышать 180 мг/дл;
- для профилактики тромбоза глубоких вен подкожно вводят низкомолекулярные гепарины;
- в группах риска показана профилактика стрессовых язв с использованием ингибиторов протонной помпы;
- энтеральное питание рекомендуется на ранних этапах (< 48 часов).

Синдром сепсиса в урологии остается тяжелым состоянием, с высокими показателями летальности. Недавно были опубликованы рекомендации, разработанные в рамках кампании «За выживание при сепсисе», целью которой является снижение смертности при сепсисе до 25% в течение последующих нескольких лет [198, 205, 219]. Раннее выявление симптомов позволяет снизить смертность благодаря своевременному лечению нарушений со стороны мочевыводящих путей, таких как обструкция и мочекаменная болезнь. Адекватные мероприятия по поддержанию жизни и соответствующая антибактериальная терапия создают наилучшие условия для увеличения выживаемости пациентов. Профилактика сепсиса зависит от тщательного соблюдения мер по предотвращению нозокомиальных инфекций и разумного применения антибиотиков с целью профилактики и лечения.

3.9.5.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению уросепсиса

Резюме по данным литературы	**УД**
Парентеральная антибактериальная терапия высокими дозами препаратов широкого спектра действия в течение первого часа после постановки диагноза сепсиса должна покрывать все возможные уропатогены, и ее следует корректировать после получения результатов посева	2b
Необходимо как можно раньше обеспечить мероприятия для устранения диагностированного и/или подозреваемого очага инфекции	3

Рекомендации	**СР**
Для выявления пациентов с риском развития сепсиса следует использовать шкалу quickSOFA	Сильная
Перед началом антибактериальной терапии необходимо взять на посев мочу и два забора крови	Сильная
В течение первого часа после появления клинических признаков сепсиса необходимо назначить высокие дозы парентеральных антибиотиков широкого спектра	Сильная
Коррекция эмпирической антибактериальной терапии проводится на основании результатов посева	Сильная
Необходимо удалять инородные тела, устранять обструкцию и дренировать абсцессы мочевыводящих путей	Сильная
Необходимо обеспечивать адекватные мероприятия по поддержанию жизни	Сильная

Таблица 7. Рекомендации по парентеральной терапии уросепсиса

Антибиотик	Ежедневная доза	Комментарии
Цефотаксим	2 г 3 р/сут	7–10 дней Более длительные курсы показаны при медленном клиническом ответе
Цефтазидим	1–2 г 3 р/сут	
Цефтриаксон	1–2 г 1 р/сут	
Цефепим	2 г 2 р/сут	
Пиперациллин/тазобактам	4,5 г 3 р/сут	
Цефтолозан/тазобактам	1,5 г 3 р/сут	
Цефтазидим/авибактам	2,5 г 3 р/сут	
Гентамицин*	5 мг/кг 1 р/сут	
Амикацин*	15 мг/кг 1 р/сут	
Эртапенем	1 г 1 р/сут	
Имипенем/циластатин	0,5 г 3 р/сут	
Меропенем	1 г 3 р/сут	

** Не изучались в виде монотерапии при уросепсисе.*

3.10. Уретрит

3.10.1. Введение

Уретрит может быть инфекционным или неинфекционным. Воспаление уретры, как правило, начитается с СНМ, и его необходимо дифференцировать от других инфекций нижних мочевыводящих путей. Инфекция, вызывающая уретрит, обычно передается при половом контакте.

3.10.2. Эпидемиология, этиология и патогенез

С терапевтической и клинической точки зрения следует отличать гонококковый уретрит, вызванный N. gonorrhoeae, от неспецифического уретрита. Негонококковый уретрит – неспецифический диагноз, который может иметь различную этиологию. Возбудителями являются *C. trachomatis, Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealyticum* и *T. vaginalis*. Роль штаммов *Ureaplasma* в развитии уретрита остается противоречивой. Последние данные свидетельствуют о возможной роли *U. urealyticum*, но не *U. parvum* в качестве этиологического фактора [220]. Частота выявления различных возбудителей следующая: *C. trachomatis* – 11–50%; *M. genitalium* – 6–50%; штаммы *Ureaplasma* – 5–26%; T. vaginalis – 1–20% и аденовирусы – 2–4% [221].

Возбудители инфекции могут либо находиться внеклеточно на поверхности эпителия, либо проникать внутрь эпителиальных клеток (*N. gonorrhoeae, C. trachomatis*) и вызывать развитие пиогенной инфекции. Далее, хламидии и гонококки могут проникать в выше расположенные отделы мочеполового тракта и вызывать эпидидимит у мужчин и цервицит, эндометрит или сальпингит у женщин [222].

Симптомами уретрита являются болезненность при мочеиспускании и слизисто-гнойное или гнойное отделяемое из уретры. Тем не менее во многих случаях уретрит протекает бессимптомно.

3.10.3. Вопросы по данным литературы

1. Какой оптимальный метод выявления возбудителя при уретрите?
2. Какая оптимальная терапия при уретрите для клинического и микробиологического выздоровления?

3.10.4. Резюме по данным литературы

Авторы провели систематический литературный поиск с января 2014 г. по февраль 2019 г. Всего найдено 488 публикаций, из которых 71 статья выбрана для анализа полного текста. Для дополнительного анализа отобрано 13 систематических обзоров литературы или рекомендаций, основанных на литературном поиске [220–232], и 17 оригинальных статей [233–249]. Кроме того, в литературном списке найденных публикаций дополнительно выбрано 11 статей [250–260].

3.10.5. Диагностика

У пациентов с симптомами уретрита диагноз можно установить на основании одного из следующих критериев [221, 222]:

- слизистые, слизисто-гнойные или гнойные выделения из уретры;
- окраска выделений из уретры по Граму или метиленовым синим с подтверждением воспаления. Классическим критерием диагностики уретрита считается обнаружение в окрашенном по Граму отделяемом или мазке из уретры 5 и более лейкоцитов в поле зрения при микроскопии высокого разрешения. С учетом более высокой диагностической точности предложен порог ≥ 2 полиморфноядерных лейкоцитов в поле зрения при большом увеличении [237, 250–252], хотя он не подтвержден в других исследованиях [236]. По этой причине, в соответствии с рекомендациями ЕАУ 2016 г. по лечению негонококкового уретрита [221], рекомендуется использовать порог ≥ 5 полиморфноядерных лейкоцитов в поле зрения при большом увеличении до тех пор, пока не будет подтверждена точность другого порогового значения;
- наличие ≥ 10 полиморфноядерных лейкоцитов в поле зрения при большом увеличении в мочевом осадке первой порции свежевыпущенной мочи или положительный тест на лейкоцитарную эстеразу в первой порции мочи.

Подтверждение воспаления уретры при окрашивании выделений из уретры по Граму с выявлением расположенных внутриклеточно грамотрицательных диплококков указывает на гонококковый уретрит. При этом негонококковый уретрит устанавливается при подтверждении воспаления путем окрашивания выделений из уретры по Граму и при отсутствии внутриклеточных диплококков. С целью определения тактики лечения необходимо всегда проводить точную диагностику (окрашивание по Граму, микроскопический анализ первой порции мочи, тест на лейкоцитарную эстеразу), чтобы получить объективное подтверждение воспаления уретры [221, 222, 235].

В последних исследованиях показано, что очень важное значение в отношении комплаентности и применимости в рутинной клинической практике имеет время забора [233, 234].

При соответствии критериям уретрита необходимо провести амплификацию нуклеиновых кислот на *C. trachomatis, M. genitalium* и *N. gonorrhoea*, даже если при первичной диагностике не выявлено гонореи [221, 224]. Амплификация нуклеиновых кислот превосходит по чувствительности и специфичности другие тесты, доступные для диагностики хламидийной и гонококковой инфекции [225, 253]. По диагностической ценности исследование первой порции мочи не уступает мазку из уретры [253]. При позднем начале лечения и положительном результате амплификации нуклеиновых кислот на гонорею перед началом лечения необходимо выполнить посев отделяемого из уретры, чтобы оценить профиль резистентности возбудителя [222]. Посев на *N. gonorrhoeae* и хламидии преимущественно необходим для оценки неэффективности лечения и контроля над развитием устойчивости к применяемым препаратам. Трихомонады обычно можно обнаружить при микроскопии [222] или методом амплификации нуклеиновых кислот [227].

3.10.6. Лечение

При тяжелом течении уретрита после установки диагноза можно начинать эмпирическую терапию. При легких симптомах рекомендуется отложить терапию до получения результатов амплификации нуклеиновых кислот. Необходимо провести обследование и лечение всех половых партнеров из группы риска, сохраняя конфиденциальность [221, 241].

3.10.6.1. Гонококковый уретрит

При гонококковом уретрите рекомендуется комбинированная терапия с использованием двух антибиотиков с различным механизмом действия, чтобы не допустить повышения резистентности бактерий [222]. В качестве первой линии рекомендуется использовать цефтриаксон 1 г в/м или в/в с эритромицином 1 г внутрь. Благодаря хорошим показателям чувствительности по сравнению с другими препаратами, хорошей комплаентности однократному приему и из-за риска ко-инфекции *C. trachomatis*, также рекомендуется азитромицин [222]. При аллергии на азитромицин можно использовать доксициклин в комбинации с цефтриаксоном или цефиксимом [222].

В качестве альтернативы цефтриаксону рекомендуется прием цефиксима 400 мг внутрь, однако данный препарат имеет менее благоприятные фармакодинамические свойства и может привести к появлению резистентности [223, 259]. Кроме того, изучался ряд других схем лечения гонококкового уретрита. В рандомизированном несравнительном исследовании двойной терапии с от-

крытым приемом, в котором оценивали комбинацию гентамицина 240 мг в/м и азитромицина 2 г внутрь однократно (n = 202) в сравнении с комбинацией гемифлоксацина 320 мг и азитромицина 2 г внутрь однократно (n = 199), частота микробиологического выздоровления составила 100 и 99,5% соответственно [255]. В систематическом обзоре 2014 г., посвященном однократному введению гентамицина (в/м), авторы пришли к выводу, что опубликовано недостаточно данных за или против данной схемы в лечении неосложненной гонореи [229]. В трех проспективных исследованиях с одной группой, в которые вошли пациенты с гонококковым уретритом, показатели микробиологического выздоровления при использовании азитромицина пролонгированного действия 2 г внутрь однократно составили 83% (n = 36), 93,8% (n = 122) и 90,9% (n = 33) соответственно [245, 246, 248]. Однако монотерапия азитромицином обычно не рекомендуется, чтобы не повышать резистентность к макролидам [222]. Спектиномицин 2 г в/м однократно дает показатели микробиологического выздоровления более 96% [256, 259] и может быть приемлемой альтернативой при гонорее мочеполовых путей. В открытом рандомизированном исследовании сравнивали пероральный фосфомицина трометамол 3 г на 1-й, 3-й и 5-й дни (n = 60) и цефтриаксон в дозе 250 мг в/м в комбинации с азитромицином в дозе 1 г внутрь однократно (n = 61) у мужчин с неосложненными ИМВП. При анализе по протоколу показатели клинического и микробиологического выздоровления составили 96,8 и 95,3% соответственно [249].

Увеличение резистентности гонококков и появление полирезистентных штаммов гонореи по всему миру признано кризисом системы здравоохранения, что указывает на важность приверженности к лечению [228, 240, 260].

3.10.6.2. Негонококковый уретрит

При негонококковом уретрите без выявленного уропатогена первой линией терапии является доксициклин по 100 мг внутрь 2 р/сут в течение 7 дней. В качестве альтернативы можно назначить азитромицин в дозе 500 мг (на 1-й день) и по 250 мг со 2-го по 4-й дни. При *M. genitalium* данный режим сопоставим по эффективности с однократным приемом азитромицина в дозе 1 г, который связан с развитием резистентности к макролидам, что статистически значимо снижает общие показатели выздоровления [221, 224, 230, 244]. В ретроспективном когортном исследовании не выявлено статистически значимых различий в показателях выздоровления и развитии резистентности *M. genitalium* к макролидам при уретрите [242]. В случае выявления резистентности *M. genitalium* рекомендуется назначить моксифлоксацин 400 мг в течение 7–14 дней [221, 222, 231]. При неэффективности азитромицина и моксифлоксацина пристинамицин (зарегистрирован во Франции) является единственным антимикробным препаратом с подтвержденной активностью против *M. genitalium* [224, 243, 254]. В России применяется джозамицин по 500 мг 3 р/сут в течение 10 дней, но он не обеспечивает эрадикации штаммов, резистентных к макролидам [224].

При хламидийном уретрите однократный прием азитромицина в дозе 1 г сопоставим по эффективности с доксициклином в дозе 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней [258]. В Кокрейновском обзоре показано, что у пациентов с *C. trachomatis* азитромицин, возможно, уступает по микробиологической эффективности доксициклину, однако различие в клинической эффективности минимально или отсутствует [232]. Фторхинолоны, например офлоксацин или левофлоксацин, являются препаратами второй линии лишь в тех случаях, когда нельзя использовать другие препараты [257].

При выявлении *U. urealyticum* эффективность доксициклина в дозе 100 мг 2 р/сут в течение 7 дней сопоставима с однократным приемом азитромицина в дозе 1 г [221, 239]. При уретрите, вызванном T. vaginalis, первой линией терапии является однократный пероральный прием метронидазола или тинидазола в дозе 2 г. В обзоре Sena и соавт. представлены варианты лечения при персистирующей или рецидивирующей инфекции *T. vaginalis* [227]. В случае персистенции негонококкового уретрита терапия должна быть направлена на *M. genitalium* и *T. vaginalis* [221, 222].

3.10.7. Наблюдение

Пациентов необходимо повторно обследовать для подтверждения эрадикации возбудителя, если есть сомнения в комплаентности, симптомы не разрешаются или рецидивируют после окончания лечения. Пациентов нужно проинформировать о необходимости полового воздержания в течение одной недели после начала терапии, что обеспечит разрешение симптомов и адекватное лечение их половых партнеров. Отчетность и поиск половых партнеров проводятся в соответствии с национальными рекомендациями и совместно со специалистами в венерологии, если это необходимо. Больные, у которых диагностируется новая ИППП, должны обследоваться на наличие других ИППП, включая ВИЧ-инфекцию и сифилис [226].

3.10.8. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению уретрита

Резюме по данным литературы	**УД**
Выявление в отделяемом или мазке из уретры с окраской по Граму 5 и более лейкоцитов в поле зрения при большом увеличении (× 1000) и гонококков, расположенных внутриклеточно в виде грамотрицательных диплококков, свидетельствует о гонококковом уретрите	3b
Валидированные методы амплификации нуклеиновых кислот первой порции мочи превосходят по чувствительности и специфичности другие доступные тесты для диагностики хламидийной и гонококковой инфекции	2a
При гонококковом уретрите наибольшей эффективностью обладает комбинация цефтриаксона и азитромицина	2a
При выявлении C. trachomatis у мужчин азитромицин, возможно, уступает по микробиологической эффективности доксициклину, однако различие в клинической эффективности минимально или отсутствует	1a
При выявлении U. urealyticum эффективность доксициклина 100 мг 2 р/сут в течение 7 дней сопоставима с однократным приемом азитромицина в дозе 1 г	2a

Рекомендации	**УД**
Для предварительной диагностики гонококкового уретрита необходимо выполнить окраску по Граму мазка из уретры или отделяемого из уретры	Сильная
Перед началом эмпирической терапии для диагностики хламидийной и гонококковой инфекции необходимо выполнить амплификацию нуклеиновых кислот первой порции мочи или отделяемого из уретры	Сильная
Пациентам с симптомами легкой степени не следует назначать терапию до получения результатов амплификации нуклеиновых кислот	Сильная
Пациентам с положительным результатом амплификации нуклеиновых кислот показан посев отделяемого из уретры перед началом лечения для оценки резистентности уропатогена к антибиотикам	Сильная
Выбор терапии зависит от выявленного патогена с учетом локальной резистентности	Сильная
Необходимо проводить лечение половых партнеров с сохранением конфиденциальности	Сильная

Таблица 8. Рекомендации по антибактериальной терапии уретрита

Патоген	**Антибиотик**	**Доза и длительность терапии**	**Альтернативный режим**
Гонококк	Цефтриаксон	1 г в/м однократно	Цефиксим 400 мг внутрь однократно в сочетании с азитромицином 1,0 г внутрь однократно При аллергии на цефалоспорины: • гентамицин 240 мг в/м однократно плюс азитромицин 2 г внутрь однократно • гемифлоксацин 320 мг внутрь однократно плюс азитромицин 2 г внутрь однократно • спектиномицин 2 г в/м однократно • фосфомицина трометамол 3 г внутрь на 1-й, 3-й и 5-й дни. При аллергии на азитромицин, в комбинации с цефтриаксоном или цефиксимом: • доксициклин 100 мг внутрь 2 р/сут 7 дней
	Азитромицин	1 г внутрь однократно	
Негонококковые инфекции (невыявленные патогены)	Доксициклин	100 мг 2 р/сут внутрь 7–10 дней	Азитромицин 0,5 г внутрь в 1-й день, по 250 мг внутрь со 2-го по 5-й день

Chlamydia trachomatis	Азитромицин или доксициклин	1–1,5 г внутрь однократно 100 мг 2 р/сут внутрь 7 дней	Левофлоксацин 500 мг внутрь 1 р/сут 7 дней Офлоксацин 200 мг внутрь 2 р/сут 7 дней
Mycoplasma genitalium	Азитромицин	0,5 г внутрь в 1-й день, по 250 мг внутрь со 2-го по 5-й день	При резистентности к макролидам: моксифлоксацин 400 мг 1 р/сут 7–14 дней
Ureaplasma urealyticum	Доксициклин	100 мг 2 р/сут внутрь 7–10 дней	Азитромицин 1,0–1,5 г внутрь однократно
Trichomonas vaginalis	Метронидазол Тинидазол	2 г внутрь однократно 2 г внутрь однократно	Метронидазол 500 мг внутрь 2 р/сут 7 дней
Персистирующий негонококковый уретрит			
Если применялся доксициклин	Азитромицин и метронидазол	500 мг внутрь, в 1-й день, 250 мг внутрь 4 дня 400 мг 2 р/сут внутрь 5 дней	В случае резистентности *M. genitalium* к макролидам моксифлоксацин следует заменить на азитромицин
Если применялся азитромицин	Моксифлоксацин и метронидазол	400 мг внутрь 1 р/сут 7–14 дней 400 мг внутрь 2 р/сут 5 дней	

3.11. Бактериальный простатит

3.11.1. Введение

Бактериальный простатит – это заболевание, которое вызывается бактериальными патогенами. Урологам рекомендуется использовать классификацию, предложенную Национальным институтом по изучению сахарного диабета, заболеваний пищеварительной системы и патологии почек (NIDDK) и Национальным институтом здоровья США (NIH), согласно которой бактериальный простатит с подтвержденным или подозреваемым возбудителем следует отличать от синдрома хронической тазовой боли (СХТБ) (табл. 9) [261–263].

Таблица 9. Классификация простатита и СХТБ по NIDDK/NIH [261–263]

Группа	Название и описание
I	Острый бактериальный простатит
II	Хронический бактериальный простатит
III	Хронический абактериальный простатит – синдром хронической тазовой боли
	Хронический абактериальный простатит – синдром хронической тазовой боли
IIIA	Воспалительный СХТБ (наличие лейкоцитов в семенной жидкости/секрете ПЖ/третьей порции мочи)
IIIB	Невоспалительный СХТБ (отсутствие лейкоцитов в семенной жидкости/секрете ПЖ/третьей порции мочи*)
IV	Бессимптомный воспалительный простатит (гистологический простатит)

** Третья порция мочи – моча, полученная после массажа ПЖ.*

3.11.2. Вопрос по данным литературы

Какая стратегия терапии оптимальна для клинического излечения и эрадикации возбудителя у пациентов с простатитом I или II категории?

3.11.3. Резюме по данным литературы

Рабочая группа провела литературный поиск с 1980 г. по июль 2017 г. Всего найдено 856 публикаций, включая один систематический обзор [264], шесть РКИ [265–270], два описательных обзора [271, 272], одно проспективное когортное исследование [273], два проспективных срезовых исследования [274, 275] и одно ретроспективное когортное исследование [267].

В ретроспективном исследовании [276] изучали возможную роль атипичных возбудителей в развитии простатита у 1442 пациентов в течение 4 лет. Инфекционная этиология выявлена у 74,2% больных; *C. trachomatis, T. vaginalis* и *Ureaplasma urealyticum* выделены у 37,2, 10,5 и 5% пациентов соответственно, а *E. coli* – всего в 6,6% случаев. В срезовых исследованиях проведена валидация пробы Meares и Stamey для выделения патогенов и определения чувствительности [274, 275]. Данные имеют хорошее качество, особенно в отношении атипичных возбудителей, эпидемиологии и антибактериальной терапии.

В систематическом обзоре антибактериальной терапии при хроническом бактериальном простатите (ХБП) [264], в котором сравнивали различные режимы антибактериальной терапии в 18 исследованиях (n = 2196), подтверждена роль фторхинолонов в качестве препаратов первой линии, без статистически значимых различий между левофлоксацином, ципрофлоксацином и прулифлоксацином в отношении микробиологического излечения, клинической эффективности и нежелательных явлений. Также подтверждена эффективность макролидов и тетрациклинов при выявлении атипичных возбудителей. В РКИ по комбинированной терапии [269, 270] показано, что дополнительное назначение экстрактов трав/растений или ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа позволяет улучшить качество жизни и симптомы у пациентов с ХБП; однако эти исследования включали недостаточное количество пациентов, чтобы сделать окончательные выводы.

Авторы обзора по лечению бактериального простатита [271] отмечают, что терапия ХБП осложняется отсутствием активного механизма транспорта антибиотиков в воспаленную ткань и секрет предстательной железы, и они оценили эффективность различных препаратов в лечении острого и хронического бактериального простатита на основании результатов 40 исследований.

В одном РКИ сравнивали два различных режима метронидазола в лечении ХБП, вызванного *Trichomonas vaginalis* [268]. Метронидазол по 500 мг 3 р/сут в течение 14 дней эффективен для эрадикации патогенов у 93,3% пациентов и неэффективен в 3,33% случаев.

3.11.4. Эпидемиология, этиология и патогенез

Простатит является распространенным заболеванием, однако возбудитель выделяется менее чем в 10% случаев [228]. Ведущими возбудителями ОБП являются энтеробактерии, в частности *E. coli* [277]. При хроническом бактериальном простатите спектр возбудителей шире и может включать атипичные патогены [271]. У пациентов с иммунодефицитом или ВИЧ-инфекцией простатит может вызываться такими «привередливыми» возбудителями, как *Mycobacterium tuberculosis, Candida* spp., а также редкими патогенами, такими как *Coccidioides imitis, Blastomyces dermatitidis* и *Histoplasma capsulatum* [278]. Значение внутриклеточных микроорганизмов, таких как Chlamydia trachomatis, остается неясным [279], однако в двух исследованиях описана их роль в качестве возбудителя хронического бактериального простатита [280, 281].

3.11.5. Диагностика

3.11.5.1. Анамнез и симптомы

Острый бактериальный простатит (ОБП), как правило, начинается с появления нарушений мочеиспускания и сильной, но плохо локализуемой боли. Часто это сопровождается общим недомоганием и фебрильной температурой. Трансректальная биопсия предстательной железы повышает риск ОБП, несмотря на адекватную антибактериальную профилактику и использование антисептиков [265]. Диагноз ХБП устанавливают при длительности симптомов не менее трех месяцев [282–284]. Основные симптомы включают боль различной локализации, например в промежности, мошонке, половом члене и внутренней части бедра, а также СНМ [261–263].

3.11.5.2. Опросники для оценки симптомов

Симптомы заболевания имеют все основания быть использованными в качестве классификационного параметра при бактериальном простатите [285]. В связи с этим для количественной оценки симптомов простатита были разработаны специальные опросники [285, 286]. К ним относится индекс симптомов ХП (CPSI), разработанный Международным обществом по изучению простатита, однако его польза для клинической практики остается неясной [273].

3.11.5.3. Клинические проявления

При ОБП при проведении пальцевого ректального исследования можно обнаружить отечную и болезненную ПЖ. Массаж ПЖ противопоказан, поскольку он может привести к бактериемии и сепсису. Анализ мочи тест-полоской на нитриты и лейкоциты имеет положительную прогностическую ценность 95% и отрицательную прогностическую ценность 70% [287]. При ОБП необходимо взять посев крови и общий анализ крови. При подозрении на абсцесс предстательной железы показаны различные методы визуализации [271].

При продолжительном сохранении симптомов (как при хроническом простатите) необходимо провести дифференциальный диагноз с СХТБ и другими заболеваниями мочеполовой системы и прямой кишки. Симптомы хронического простатита или СХТБ могут быть вызваны туберкулезом простаты. При наличии пиоспермии и гематоспермии у пациентов в эндемичных регионах или туберкулеза в анамнезе необходимо исключать поражение мочеполовой системы.

3.11.5.4. Культуральное исследование мочи и секрета предстательной железы

Наиболее важным исследованием при обследовании пациентов с ОБП является культуральное исследование СПМ [271]. Для определения категории хронического простатита важными методами [274, 275] по-прежнему являются количественное культуральное исследование и микроскопия разных порций мочи и секрета предстательной железы, полученного после массажа, в соответствии с методикой, описанной Meares и Stamey [288]. Точное микробиологическое исследование материала, полученного при пробе Stamey–Meares, дает важную информацию о наличии атипичных возбудителей, включая *C. trachomatis, Trichomonas vaginalis* и *Ureaplasma urealyticum* [276]. При этом двухстаканная проба обладает сопоставимой диагностической ценностью с четырехстаканной пробой [289].

3.11.5.5. Биопсия предстательной железы

Биопсия предстательной железы не рекомендуется для рутинной диагностики простатита, и ее нельзя выполнять при нелеченом бактериальном простатите вследствие повышенного риска развития сепсиса.

3.11.5.6. Другие тесты

Трансректальное УЗИ (ТРУЗИ) ПЖ позволяет выявлять абсцессы ПЖ, кальцификаты и расширение семенных пузырьков, однако, учитывая недостоверность результатов ТРУЗИ, оно не рекомендуется для диагностики простатита [290].

3.11.5.7. Дополнительные методы исследования

3.11.5.7.1. Анализ эякулята

Посев эякулята повышает диагностическую ценность четырехстаканной пробы [274], однако он чаще дает положительный результат, чем посев секрета предстательной железы, у больных с абактериальным простатитом [275]. Во всех случаях следует исключать инфравезикальную обструкцию и стриктуру уретры с помощью урофлоуметрии, ретроградной уретрографии или эндоскопического исследования.

3.11.5.7.2. Анализ первой порции мочи

Первая порция мочи является предпочтительным материалом для выявления C. trachomatis методом амплификации нуклеиновых кислот благодаря неинвазивности. Кроме того, метод позволяет выявить инфицированные эпителиальные клетки с частицами C. trachomatis [291].

3.11.5.7.3. Простатический специфический антиген

Уровень простатического специфического антигена (ПСА) повышается у 60 и 20% пациентов с ОБП и ХБП соответственно [272]. Снижение уровня ПСА после антибактериальной терапии (наблюдается примерно в 40% случаев) коррелирует с клиническим и микробиологическим излечением [266]. Измерение общего уровня ПСА и уровня свободного ПСА при простатите не дает дополнительной диагностической информации [292].

3.11.5.8. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике бактериального простатита

Резюме по данным литературы	**УД**
При ОБП положительная прогностическая ценность анализа мочи тест-полоской на нитриты и лейкоциты составляет 95%, отрицательная прогностическая ценность – 70%	3
При ХБП оптимальным методом исследования является анализ Meares и Stamey. В сравнительном исследовании показано, что двухстаканная проба обладает сопоставимой диагностической ценностью	2b
Первая порция мочи является предпочтительным материалом для выявления *C. trachomatis* методом амплификации нуклеиновых кислот	2b
ТРУЗИ не является достоверным методом и не рекомендуется для диагностики ХБП	3
Чувствительность посева эякулята составляет около 50%. Вследствие этого его не рекомендуется использовать для диагностики ХБП в качестве рутинного метода	3
Уровень ПСА может повышаться у пациентов с ОБП. Вследствие этого его не рекомендуется определять, поскольку он не дает дополнительной диагностической информации	3

Рекомендации	СР
При ОБП нельзя проводить массаж ПЖ	Слабая
При симптомах ОБП для диагностики и планирования лечения рекомендуется выполнять анализ средней порции мочи тест-полоской на нитриты и лейкоциты	Слабая
При симптомах ОБП необходимо выполнить посев средней порции мочи для диагностики и планирования таргетной антибактериальной терапии	Слабая
При ОБП, сопровождающемся общим недомоганием и фебрильной температурой, необходимо взять общий анализ крови и посев крови на стерильность	Слабая
Больным с ХБП рекомендуется выполнить посев на атипичные возбудители, включая *Chlamydia trachomatis* или штаммы *Mycoplasma*	Слабая
Пациентам с ХБП проводится двух- или четырехстаканная проба Stamey–Meares	Сильная
ТРУЗИ показано лишь в отдельных случаях для исключения абсцесса	Слабая
Для диагностики ХБП не рекомендуется на рутинной основе выполнять только посев эякулята	Слабая

3.11.6. Лечение

3.11.6.1. Антибиотики

Антибиотики являются жизненно необходимым лечением при ОБП и рекомендуются при ХБП. Стандартом является антибактериальная терапия по результатам посева, а всем больным с ОБП показана эмпирическая терапия.

При ОБП могут применяться парентеральное введение высоких доз бактерицидных антибиотиков, таких как пенициллины широкого спектра, цефалоспорины третьего поколения или фторхинолоны [293]. В качестве стартовой терапии эти препараты могут применяться в комбинации с аминогликозидом [277–286, 293–297]. Дополнительные мероприятия включают прием достаточного количества жидкости и деривацию мочи [228]. После нормализации температуры и исчезновения параметров воспаления пациент может быть переведен на пероральную терапию, общая длительность которой составляет около 2–4 недель [292].

Препаратами выбора для лечения ХБП, несмотря на высокую устойчивость уропатогенов, считаются фторхинолоны, поскольку они обладают выгодными фармакокинетическими свойствами [299], хорошим профилем безопасности и активностью в отношении грамотрицательных возбудителей, включая *P. aeruginosa* и *C. trachomatis* [264, 300]. Однако следует учитывать рост резистентности. Азитромицин и доксициклин действуют на атипичные возбудители, такие как *C. trachomatis* и *Mycoplasma genitalium* [267, 276]. Левофлоксацин не обеспечивает излечение от *C. trachomatis* у пациентов с ХБП [301]. При инфекции *T. vaginalis* показан метронидазол [268].

Длительность терапии фторхинолонами должна составлять не менее 14 дней, а прием азитромицина и доксициклина следует продлить как минимум до 3–4 недель [267, 276]. При ХБП после установления первичного диагноза следует назначать прием антибиотиков в течение 4–6 недель [271]. В случае выделения или подозрения на наличие внутриклеточных микроорганизмов следует назначать макролиды или тетрациклины [264, 299, 302].

3.11.6.2. Введение антибиотиков в предстательную железу

Этот метод лечения не оценивался в контролируемых исследованиях, и его применение не рекомендуется [303, 304].

3.11.6.3. Комбинированная терапия

Комбинация фторхинолонов с различными экстрактами трав положительно влияет на клинические симптомы и не повышает частоту нежелательных явлений [269]. Комбинация фторхинолонов и варденафила не повышает показатели микробиологической эффективности, не влияет на болевой синдром или СНМ по сравнению с монотерапией фторхинолонами [270].

3.11.6.4. Дренирование и хирургическое лечение

Примерно у 10% больных с ОБП развивается острая задержка мочи [305], которую можно разрешить цистостомой, периодической катетеризацией или установлением постоянного катетера. Как правило, рекомендуется установка цистостомы. Катетеризация мочевого пузыря у пациентов без острой задержки мочи повышает риск прогрессирования до ХБП [306].

При наличии абсцесса простаты показана эффективность дренирования и консервативного лечения [307]. Размер абсцесса может влиять на тактику. В одном исследовании консервативное лечение было эффективным при размере абсцесса не более 1 см, а больным с более крупными абсцессами проводилась однократная аспирация или постоянное дренирование [308].

3.11.6.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению бактериального простатита

Резюме по данным литературы	**УД**
Схема лечения ОБП основана на клиническом опыте и неконтролируемых исследованиях. Для пациентов с системными симптомами предпочтительной является парентеральная антибактериальная терапия. После нормализации клинических анализов можно перейти на пероральные препараты до общей длительности терапии 2–4 недели	2b
В систематическом обзоре подтверждена эффективность фторхинолонов в качестве препаратов первой линии терапии при ХБП. При этом отсутствует статистически значимое различие между левофлоксацином, ципрофлоксацином и прулифлоксацином в отношении эрадикации патогенов, клинической эффективности и нежелательных явлений	3
Метронидазол по 500 мг 3 р/сут в течение 14 дней обеспечивает эрадикацию *T. vaginalis* при ХБП в 93,3% случаев	1b
У пациентов с ХБП, вызванным облигатными внутриклеточными патогенами, макролиды превосходят фторхинолоны по показателям микробиологической и клинической эффективности	1a
При выборе антибиотиков следует учитывать локальные данные по резистентности	3

Рекомендации	**СР**
Острый бактериальный простатит	
Лечение ОБП проводится согласно рекомендациям для осложненных ИМВП (см. раздел 3.7.5)	Сильная
Хронический бактериальный простатит	
Первой линией терапии ХБП являются фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин)	Сильная
При выявлении в качестве этиологического фактора ХБП внутриклеточных патогенов следует назначить препараты группы макролидов (например, азитромицин) или тетрациклинов (например, доксициклин).	Сильная
При ХБП, вызванном *T. vaginalis*, показан метронидазол	Сильная

Таблица 10. Рекомендации по лечению хронического бактериального простатита

Рекомендации			
Антибиотик	**Ежедневная доза**	**Длительность терапии**	**Комментарии**
Фторхинолоны	Оптимальная пероральная суточная доза	4–6 недель	
Доксициклин	100 мг 2 р/сут	10 дней	Только при инфекции *C. trachomatis* или микоплазме
Азитромицин	500 мг 1 р/сут	3 недели	Только при инфекции *C. trachomatis*
Метронидазол	500 мг 3 р/сут	14 дней	Только при инфекции *T. vaginalis*

3.11.7. Наблюдение

Бессимптомным пациентам после лечения не обязательно выполнять общий анализ мочи и/или посев мочи на стерильность, поскольку не существует валидированных методов подтверждения излечения при бактериальном простатите, кроме отсутствия симптомов [271]. У пациентов с сохраняющимися симптомами и повторным положительным результатом на ИППП, рекомендуется обследование партнера(ов). Кроме того, можно повторить антибактериальную терапию, с более длительным курсом, более высокими дозами и/или другими препаратами [271].

3.12. Острый инфекционный эпидидимит

3.12.1. Вопрос по данным литературы

Какая оптимальная стратегия антибактериальной терапии для клинического излечения и эрадикации патогена у мужчин с острым эпидидимитом:

1) при низком риске гонококковой инфекции;
2) при высоком риске гонококковой инфекции?

3.12.2. Эпидемиология, этиология и патогенез

Эпididимит представляет собой распространенное заболевание, с частотой от 25 до 65 случаев на 10 000 взрослых мужчин в год. Он может быть острым, хроническим или рецидивирующим [309]. Клинически острый эпididимит характеризуется болью, отеком и повышением температуры придатка. Изменения могут включать яичко и кожу мошонки. Как правило, эпididимит связан с миграцией патогенов из уретры или мочевого пузыря. У детей и молодых мужчин важное значение имеет дифференциальная диагностика с перекрутом семенного канатика (яичка).

Основные патогены включают *Chlamydia trachomatis, Enterobacteriaceae* (обычно *E. coli*) и *Neisseria gonorrhoeae* [310]. У мужчин, которые совершают анальные половые контакты, или при наличии патологии мочевыводящих путей повышен риск развития эпididимита, вызванного Enterobacteriaceae. При увеличении слюнных желез и продромальных симптомах вирусной инфекции необходимо подозревать вирус эпидемического паротита. Кроме того, следует помнить о туберкулезном эпididимите, особенно в группах высокого риска, включая мужчин с иммунодефицитом и жителей стран с высокой распространенностью туберкулеза. Он часто приводит к образованию свищей на мошонке, из которых происходят выделения. К редким причинам эпididимита относится *Brucella* и *Candida*.

3.12.3. Диагностика

Необходимо выполнить посев средней порции мочи на стерильность и проверить результаты ранее сданных анализов. Для выявления инфекции, передаваемой половым путем (ИППП), включая Chlamydia trachomatis и Neisseria gonorrhoeae, проводится анализ первой порции мочи методом амплификации нуклеиновых кислот. При подозрении на гонорею проводится мазок или соскоб из уретры для окраски по Граму [311]. При выявлении этих патогенов необходимо составлять отчет согласно местным требованиям. Всем пациентам с подозрением на ИППП рекомендуется обратиться в соответствующую клинику для проведения скрининга на другие ИППП. Пациентам с возбудителями семейства Enterobacteriaceae требуется исключать патологию нижних мочевыводящих путей. При подозрении на туберкулезный эпididимит проводится посев трех последовательных утренних порций мочи на кислотоустойчивые бациллы (AFB) и отправлять материал на скрининг ДНК Mycobacterium tuberculosis молекулярно-генетическим методом [312]. Кроме того, проводится микроскопия, посев на кислотоустойчивые бациллы и молекулярно-генетический анализ соответственно секрета простаты, эякулята и отделяемого из мошоночных свищей, а также биоптата, полученного при тонкоигольной аспирации.

3.12.4. Лечение

При подозрении на ИППП необходимо информировать о риске для полового партнера и рекомендовать воздержаться от половых контактов до завершения лечения. Эмпирическую антибактериальную терапию выбирают с учетом наиболее вероятных патогенов и степени попадания препаратов в воспаленный придаток. Препараты могут варьировать в зависимости от локальной резистентности и рекомендаций. Как правило, вначале назначаются антибиотики, активные против *C. trachomatis* и *Enterobacteriaceae*, с последующей коррекцией терапии после получения результатов посева. У пациентов с подозрением на *C. trachomatis* и *M. genitalium* хорошие показатели клинической и микробиологической эффективности имеют доксициклин и ряд препаратов фторхинолонового ряда. Они создают достаточные концентрации в воспаленных мужских половых органах при пероральном приеме. Макролиды, включая азитромицин, эффективны против *C. trachomatis*, но отсутствуют данные об их накоплении в придатке. Фторхинолоны остаются эффективными для перорального лечения *Enterobacteriaceae*, несмотря на рост локальной резистентности, в связи с чем необходимо обращаться к местным рекомендациям. Фторхинолоны неэффективны при гонорее. В таких случаях показано однократное введение высокой дозы цефалоспорина третьего поколения; препарат выбора зависит от показателей резистентности и местных рекомендаций.

Клинический ответ на антибиотики у мужчин с тяжелым эпididимитом следует оценивать примерно через три дня, а у пациентов с возможными или подтвержденными ИППП – через 14 дней для подтверждения выздоровления. Кроме того, необходимо выявлять и проводить лечение половых партнеров согласно местным рекомендациям системы здравоохранения.

3.12.5. Резюме по данным литературы

Мы обнаружили три клинических руководства, основанных на систематическом обзоре [311, 313, 314], с датой поиска декабрь 2009 г., март 2012 г. и апрель 2013 г. соответственно. При структури-

рованном поиске с января 2010 г. по март 2017 г. мы нашли 1108 публикаций, из которых были выбраны 46 для анализа полного текста, а 6 были включены в анализ [315–320]. Кроме того, в РКИ высокого качества, не охваченном датами поиска, показано, что 10-дневный курс ципрофлоксацина превосходит пивампициллин по показателям клинической эффективности (80 и 60%) у мужчин старше 40 лет [321]. Данные крупных сравнительных серий случаев свидетельствуют о том, что молодой возраст и половые контакты в анамнезе не имеют достаточной прогностической ценности в отношении ИППП, чтобы можно было назначать соответствующие антибиотики при лечении острого эпидидимита [319].

Ниже представлены режимы эмпирической антибактериальной терапии, указанные в рекомендациях [311, 313, 314], по которым достигнут консенсус рабочей группы.

1. Мужчинам с острым эпидидимитом и низким риском гонореи (отсутствие выделений) рекомендуется назначить один или комбинацию двух препаратов с достаточной дозой и длительностью приема для эрадикации *Chlamydia trachomatis* и *Enterobacteriaceae*. Возможные варианты включают:
   - A. Фторхинолоны, активные против *Chlamydia trachomatis*, внутрь 1 р/сут 10–14 дней*
   - B. Доксициклин, первая доза 200 мг внутрь, далее по 100 мг 2 р/сут 10–14 дней* в сочетании с антибиотиком, активным против *Enterobacteriaceae***, в течение 10–14 дней*
2. Мужчинам с подозрением на гонорейный острый эпидидимит рекомендуется комбинация препаратов, активных против гонококков и *Chlamydia trachomatis*, например:
   - A. Цефтриаксон 500 мг в/м однократно в сочетании с доксициклином, первая доза 200 мг внутрь, далее по 100 мг 2 р/сут 10–14 дней*
3. Не проявляющим сексуальную активность мужчинам с острым эпидидимитом рекомендуется назначить один препарат с достаточной дозой и длительностью приема для эрадикации Enterobacteriaceae. Возможные варианты включают пероральный фторхинолон 1 р/сут 10–14 дней*

* В зависимости от выявленного патогена и клинического ответа.

** При тяжелой инфекции, требующей госпитализации, проводится парентеральное лечение.

Для дренирования абсцесса или удаления некротизированной ткани может потребоваться хирургическое лечение. В сравнительном когортном исследовании показано, что невозможность отдельно пропальпировать придаток и яичко и наличие абсцесса на ультразвуковом исследовании являются прогностическими факторами проведения хирургического вмешательства после начала антибактериальной терапии [315].

В когортном исследовании обнаружено изменение параметров эякулята на фоне эпидидимита, которые восстанавливаются после успешного лечения [318]. Результаты сравнительных когортных исследований свидетельствуют о плохом соблюдении клинических рекомендаций по диагностике и лечению эпидидимита, в частности урологами по сравнению с андрологами [316] и врачами первичного звена [317].

3.12.6. Скрининг

В крупном когортном скрининговом исследовании, посвященном носительству *C. trachomatis*, в которое вошла случайно выбранная группа из 5000 мужчин (анализ выполнен 1033 из них), не выявлено снижения риска развития эпидидимита в течение 9 лет наблюдения [320].

3.12.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению острого инфекционного эпидидимита

Резюме по данным литературы	**УД**
У молодых, сексуально активных пациентов в качестве этиологических факторов могут выступать ИППП и энтеробактерии	3
У пациентов в возрасте старше 40 лет ципрофлоксацин превосходит по эффективности пивмециллинам	1b
Отрицательный по риску сексуальный анамнез у сексуально активных мужчин не исключает наличия ИППП	3

Рекомендации	СР
Для выявления патогена проводится исследование средней и первой порции мочи	Сильная
Молодым, сексуально активным мужчинам рекомендуется вначале назначить один или комбинацию двух антибиотиков, активных против *Chlamydia trachomatis* и Enterobacteriaceae; у пожилых пациентов без половых факторов риска при выборе препарата следует учитывать только *Enterobacteriaceae*	Сильная
При гонорейной инфекции показано однократное введение цефтриаксона в/м (500 мг) в сочетании с антибиотиком, активным против *Chlamydia trachomatis*	Сильная
После выявления патогена необходимо скорректировать антибактериальную терапию. Длительность терапии зависит от клинического ответа	Слабая
Соблюдайте национальные руководства по отчетности и выявлению/лечению ИППП у половых партнеров	Сильная

Рис. 2. Алгоритм диагностики и лечения острого эпидидимита у взрослых мужчин

3.13. Гангрена Фурнье (некротизирующий фасциит промежности и наружных половых органов)

3.13.1. Вопросы по данным литературы

1. Какая стратегия антибактериального лечения наиболее эффективна в снижении летальности?
2. Какая стратегия некрэктомии и реконструкции наиболее эффективна в снижении летальности и способствует выздоровлению?
3. Существуют ли дополнительные методы, которые улучшают результаты лечения?

3.13.2. Эпидемиология, этиология и патогенез

Гангрена Фурнье – агрессивная и часто фатальная полимикробная инфекция мягких тканей промежности, перианальной области и наружных половых органов [322]. Она представляет собой ана-

томическую разновидность некротизирующего фасциита, с которым ее объединяют общая этиология и подходы к лечению.

3.13.3. Диагностика

При гангрене Фурнье обычно развивается болезненный отек мошонки или промежности в сочетании с признаками тяжелого сепсиса [322]. При осмотре выявляются небольшие некротические буллы с эритемой и отеком окружающих тканей. При более запущенном процессе возникает крепитация при пальпации и экссудат со зловонным запахом. Факторы риска включают иммуносупрессию, наиболее часто вызванную сахарным диабетом или нарушениями питания, высокий индекс массы тела, а также наличие в анамнезе недавней катетеризации или операции на промежности. Более чем в 40% случаев клиника менее выражена с недиагностированной болью, что часто приводит к отсрочке в лечении [323]. Требуются высокий уровень настороженности врача, тщательное обследование, особенно у полных и тучных пациентов. КТ или МРТ позволяют определить вовлечение параректальной клетчатки, что предполагает необходимость выведения колостомы [322].

3.13.4. Лечение

Границы внутреннего некроза намного шире, чем это может казаться по внешним признакам, поэтому адекватная повторная хирургическая некрэктомия с выведением цистостомы позволяет снизить летальность [322]. Консенсус по сериям наблюдений заключается в том, что хирургическая некрэктомия должна быть ранней (< 24 часов) и обширной, потому что отсроченная и/или неадекватная операция приводит к более высокой смертности [322]. Одновременно необходимо назначать парентеральные антибиотики, которые охватывают всех наиболее вероятных возбудителей и способны проникать в воспалительную ткань. Предлагаемый режим должен включать пенициллины широкого спектра действия или цефалоспорины третьего поколения, гентамицин и метронидазол или клиндамицин [322]. Терапию можно затем скорректировать на основании данных культурального исследования тканей.

3.13.5. Резюме по данным литературы

Рабочая группа провела систематический литературный поиск с 1980 г. по июль 2017 г. Всего найдено 640 публикаций, включая одно РКИ [324], два систематических обзора [325, 326], один описательный обзор [322], три регистровых исследования [327–329], одно проспективное когортное исследование [330] и два ретроспективных сравнительных когортных исследования, включавших не менее 25 пациентов [331, 332]. По данным трех регистровых исследований, проведенных в США [281–283], показатели смертности составили 10, 7,5 и 5% из 650, 1641 и 9249 пациентов соответственно. Факторы риска включали пожилой возраст, сахарный диабет и высокий индекс массы тела. В проспективном когортном исследовании показано, что, хотя болезнь-специфические шкалы тяжести обладают прогностической ценностью, они не превосходят общие балльные шкалы для интенсивной терапии [330]. Относительно вопросов по данным литературы:

1. В ретроспективной серии случаев низкого качества [331], включавшей 168 пациентов, не выявлено различий в смертности при длительности парентеральной терапии ≤ 10 дней (n = 80) и > 10 дней (n = 88).
2. В систематическом обзоре методов ушивания раны [326] представлены данные низкого качества из 16 серии случаев (n = 425). Авторы рекомендуют первичное или вторичное ушивание раны при дефектах мошонки ≤ 50% и использование лоскутов или кожных трансплантатов при дефектах, занимающих > 50% мошонки, или при распространении на соседние участки.
3. В систематический обзор, посвященный гипербарической оксигенации [325], включены три сравнительные серии случаев и четыре другие серии случаев. Все они имели ретроспективный характер и были опубликованы до 2000 г. Анализ не показал эффективности метода, и авторы рекомендуют провести РКИ. Результаты более поздней сравнительной серии [332] свидетельствуют об эффективности гипербарической оксигенации у 16 пациентов по сравнению с 12 больными в контрольной группе в отношении снижения смертности и более редкого выполнения некрэктомии (низкое качество данных). В РКИ низкого качества [278], включавшем 30 пациентов, показано, что использование повязок, пропитанных медом, позволяет сократить длительность госпитализации (28 и 32 дня) по сравнению с повязками, пропитанными эдинбургским раствором лайма (EUSOL). Рабочая группа не нашла данных по эффективности вакуумной терапии для заживления ран при гангрене Фурнье.

3.13.6. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению гангрены Фурнье

Резюме по данным литературы	**УД**
Показана ранняя эмпирическая парентеральная антибактериальная терапия, охватывающая все возможные патогены, препаратами, проникающими в воспаленные ткани	3
Авторы систематического обзора по техники ушивания раны рекомендуют первичное или вторичное ушивание при размере дефекта мошонки ≤ 50% и использование лоскутов или трансплантатов при дефектах мошонки размером > 50% или распространении на соседние участки	3
В литературе опубликованы противоречивые данные по эффективности гипербарической оксигенации	3
В РКИ низкого качества показано, что компрессионные чулки, обработанные медом, позволяют уменьшить длительность госпитализации по сравнению с чулками, обработанными раствором EUSOL	3
В литературе не опубликовано данных по эффективности терапии отрицательным давлением (вакуумной) при гангрене Фурнье	4

Рекомендации	**СР**
После диагностики необходимо назначить антибиотики широкого спектра, с последующей коррекцией на основании результатов посева и клинического ответа	Сильная
В течение 24 часов после диагностики проводится полное и при необходимости повторное хирургическое лечение	Сильная
Не используйте дополнительную терапию вне рамок клинических исследований	Слабая

Таблица 11. Рекомендации по антибактериальной терапии гангрены Фурнье со смешанной бактериальной этиологией [333]

Препарат	**Доза**
Пиперациллин/тазобактам + ванкомицин	4,5 г каждые 6–8 часов в/в 15 мг/кг каждые 12 часов
Имипенем/циластатин	1 г каждые 6–8 часов в/в
Меропенем	1 г каждые 8 часов в/в
Эртапенем	1 г 1 р/сут
Цефотаксим + метронидазол или клиндамицин	2 г каждые 6 часов в/в 500 мг каждые 6 часов в/в 600–900 мг каждые 8 часов в/в
Цефотаксим + фосфомицин + метронидазол	2 г каждые 6 часов в/в 5 г каждые 8 часов в/в 500 мг каждые 6 часов в/в

3.14. Периоперационная антибиотикопрофилактика в урологии

3.14.1. Общие принципы

3.14.1.1. Определение инфекционных осложнений

Европейский центр по профилактике и контролю над заболеваниями (ECDC) и CDC представили аналогичные критерии для оценки инфекционных осложнений [334, 335].

3.14.1.2. Неантибактериальные меры асептики

Разработаны различные неантибактериальные меры асептики для снижения риска раневой инфекции, многие из которых исторически стали рутинной частью операций. Эффективность мероприятий, изученных в РКИ, суммирована в систематических обзорах по хирургическим ранам, проведенных группой Кохрейна (http://wounds.cochrane.org/news/reviews). Урологи и клиники, в которых они работают, должны рассматривать и проводить мониторинг мер поддержания асептики для снижения риска инфицированности патогенами самих пациентов (микробиом) и патогенами из внешней среды (нозокомиальные инфекции). Они включают использование правильных методов обработки и стерилизации инструментов, частое и тщательное мытье операционных и послеоперационных палат и дезинфекцию любых загрязнений. Хирургическая бригада должна готовиться к выполнению операции путем правильного мытья рук [336], использования соответствующей защитной одежды и поддержания асептики. Эти мероприятия следует продолжать в реанимации и палатах отделения.

Перед операцией пациентам необходимо принимать душ, хотя использование мыла с хлоргексидином не приносит пользы [337]. Несмотря на низкий уровень доказательности данных, для удаления волосяного покрова лучше непосредственно перед разрезом стричь волосы, а не брить [338]. Очистительные клизмы не рекомендуются, поскольку приносят не пользу, а вред [339, 340]. Согласно данным низкого качества, обработка кожи спиртовым раствором хлоргексидина эффективнее йодистых растворов в снижении риска раневой инфекции [341]. В исследованиях, посвященных инцизным пленкам, не показано снижения риска раневой инфекции [342].

3.14.1.3. Выявление бактерии перед урологическими вмешательствами

Целью выявления бактериурии перед диагностическими и терапевтическими вмешательствами является снижение риска инфекционных осложнений путем лечения любой инфекции и оптимизации антибактериальной профилактики. В систематический обзор литературы включено 18 исследований, в которых сравнивали диагностическую точность различных индексных тестов (тест-полоски, автоматическая микроскопия, исследование методом dip-slide и проточная цитометрия) с посевом мочи в качестве стандарта сравнения [343]. Авторы пришли к выводу, что в настоящее время нельзя рекомендовать ни один из методов диагностики бактериурии у взрослых пациентов перед урологическими вмешательствами в качестве альтернативы посеву мочи [343].

3.14.1.4. Выбор препаратов

Урологи должны знать о локальной распространенности уропатогенов для каждого типа операций, профиле чувствительности и вирулентности, чтобы составить письменные рекомендации. В них необходимо охватить пять методов, определенных ECDC после систематического обзора литературы [344]. В идеале препарат для профилактики отличается от применяемых для лечения инфекции. Если риск раневой инфекции низкий или отсутствует, аминогликозиды (гентамицин) охватывают возможные уропатогены при скорости клубочковой фильтрации > 20 мл/мин; альтернативой являются цефалоспорины второго поколения [345]. При выборе препарата следует учитывать результаты недавно выполненного посева мочи, включая наличие полирезистентных штаммов, лекарственную аллергию, диарею, связанную с *C. difficile*, в анамнезе, принимаемые ранее антибиотики, признаки симптоматических ИМВП перед операцией и уровень креатинина крови. Рабочая группа приняла решение не давать рекомендации по препаратам для каждого вмешательства, учитывая значительные различия в Европе и мире по уропатогенам, чувствительности и доступности препаратов.

3.14.2. Режимы профилактики при определенных процедурах и вопрос по данным литературы

При литературном поиске с 1980 г. по февраль 2017 г. найдены РКИ, систематические обзоры и метаанализы, в которых изучали преимущества и недостатки антибактериальной профилактики перед отдельными урологическими вмешательствами. На основании опубликованных данных рабочая группа составила рекомендации по комплексному уродинамическому исследованию, цистоскопии, операциям по удалению камней (дистанционной литотрипсии, уретероскопии и чрескожной нефролитотрипсии), трансуретральной резекции предстательной железы и опухоли мочевого пузыря. Для нефрэктомии и простатэктомии данные имеют слишком низкий уровень доказательности, чтобы дать рекомендации в пользу антибактериальной профилактики или против нее. Общий вопрос по данным литературы был: позволяет ли антибактериальная профилактика снизить частоту симптоматических ИМВП в послеоперационном периоде после определенных вмешательств?

3.14.2.1. Комплексное уродинамическое исследование

При литературном поиске до декабря 2009 г. найден один Кохрейновский обзор [346], после которого было опубликовано два РКИ [347, 348]. Foon и соавт. включили 9 РКИ (n = 973) с низким качеством или неясным риском неточностей. В четырех исследованиях описаны показатели ИМВП и не показано преимущества антибактериальной профилактики перед плацебо (ОР 0,73, 95% ДИ 0,52–1,03). В метаанализе 9 исследований показано, что антибактериальная профилактика снижает риск бактериурии в послеоперационном периоде (ОР 0,35, 95% ДИ 0,22–0,56) [346]. Ни Hirakauva и соавт., ни Gurburz и соавт. не описали результаты ИМВП и получили противоречивые результаты по снижению риска бактериурии [347, 348].

3.14.2.2. Цистоскопия

При литературном поиске до апреля 2014 г. и декабря 2013 г. найдено два систематических обзора и метаанализ соответственно [349, 350]. После этого не было опубликовано РКИ. Garcia-Perdomo

и соавт. включили 7 РКИ (n = 3038), в пяти из которых описаны показатели симптоматических ИМВП (данные умеренного качества), а в метаанализе показана эффективность антибактериальной профилактики (ОР 0,53, 95% ДИ 0,31–0,90; абсолютное снижение риска 1,3% (с 2,8 до 1,5%); число пациентов, которых необходимо пролечить, 74) [350]. Это преимущество не сохранялось при включении в метаанализ только двух исследований с низким риском неточностей. Carey и соавт. включили 7 РКИ (n = 5107). В метаанализе, в который вошло шесть исследований, показано преимущество антибактериальной профилактики в снижении частоты симптоматической бактериурии (ОР 0,34, 95% ДИ 0,27–0,47; абсолютное снижение риска 3,4% (с 6 до 2,6%); число пациентов, которых необходимо пролечить, 28) [349]. Учитывая низкий абсолютный риск ИМВП в развитых странах, большое количество выполняемых цистоскопий и высокий риск развития резистентности, рабочая группа настоятельно рекомендует не проводить антибактериальную профилактику перед уретроцистоскопией (гибкой или ригидной).

3.14.2.3. Операции при мочекаменной болезни

3.14.2.3.1. Дистанционная литотрипсия

При литературном поиске до ноября 2011 г. и октября 2012 г. найдено два систематических обзора и метаанализ соответственно по пациентам без бактериурии, которым проводилась дистанционная литотрипсия [351, 352]. При поиске до февраля 2017 г. включено еще одно исследование [353]. Lu и соавт. включили 9 РКИ (n = 1364) и не выявили преимущества антибактериальной профилактики в снижении частоты фебрильной температуры или бактериурии после дистанционной литотрипсии [351]. Mrkobrada и соавт. включили 8 РКИ (n = 940) и также не показали эффективности антибактериальной профилактики для снижения частоты фебрильной температуры или ИМВП по критериям исследования [352]. РКИ, проведенное Hsieh и соавт. (n = 274), имеет высокий риск неточностей. В нем не показано снижения частоты фебрильной температуры в течение недели после дистанционной литотрипсии при однократном приеме левофлоксацина 500 мг и не выявлено различий в частоте бактериурии [353].

Относительно больных с бактериурией или высоким риском осложнений, в РКИ сравнивали офлоксацин или триметоприм/сульфаметоксазол в течение 3 дней до операции и 4 дней после нее у 56 пациентов с мочеточниковыми стентами [354]. Авторы не показали различий в частоте симптоматических ИМВП и бактериурии через 7 дней после дистанционной литотрипсии.

3.14.2.3.2. Уретероскопия

При литературном поиске до декабря 2013 г. найден один систематический обзор [355] и два метаанализа [356, 357]. Bootsma и соавт. и Dahm и соавт. включили два РКИ низкого качества (n = 233) и получили данные низкого уровня доказательности о снижении риска бактериурии, но не клинических ИМВП при проведении профилактики [355, 356]. Lo и соавт. включили 4 РКИ (n = 386) и не обнаружили преимуществ антибактериальной профилактики в снижении частоты ИМВП [357]. Члены рабочей группы считают, что, несмотря на низкий уровень доказательности данных об отсутствии эффективности антибактериальной профилактики в снижении риска ИМВП, врачи и пациенты предпочли бы проводить профилактику для предотвращения развития пиелонефрита или сепсиса. В идеале необходимо провести тщательно спланированное исследование.

3.14.2.3.3. Чрескожная нефролитотрипсия

При поиске до октября 2012 г. найден один систематический обзор и метаанализ литературы, в котором изучали, позволяет ли антибактериальная профилактика снизить частоту ИМВП после чрескожной нефролитотрипсии [352]. При обновленном поиске до февраля 2017 г. не выявлено дополнительных исследований. Mrkobrada и соавт. включили 5 РКИ (n = 448) и объединили пациентов после чрескожной нефролитотрипсии и уретероскопии. Данные умеренного качества свидетельствуют о статистически значимом снижении риска ИМВП при проведении антибактериальной профилактики.

В двух РКИ с низким риском неточностей сравнивали различные режимы антибактериальной профилактики перед нефролитотрипсией [358, 359]. Seyrek и соавт. сравнивали частоту ССВО у 191 пациента, которые получали комбинацию сульбактама/ампициллина или цефуроксим. При этом не выявлено различий в показателях ССВО или уросепсиса [358]. Tuzel и соавт. сравнивали однократное введение цефтриаксона и комбинацию цефтриаксона и цефалоспорина третьего поколения до удаления нефростомы (в среднем через 3 (1) дня) у 73 пациентов. Они не обнаружили различий в частоте инфекционных осложнений между двумя режимами [359]. В этих исследованиях получены данные умеренного качества о том, что однократного введения антибиотика достаточно для профилактики симптоматической ИМВП после чрескожной нефролитотрипсии.

3.14.2.4. Трансуретральная резекция предстательной железы

В литературе опубликован систематический обзор 39 РКИ, в который включены исследования до 2009 г. [356]. При обновленном поиске до февраля 2017 г. не найдено дополнительных важных исследований. Из 39 публикаций, анализированных Dahm и соавт., в 6 исследованиях (n = 1666) оценивали риск септических явлений, в 17 описывали фебрильную температуру после операции и во всех 39 определяли бактериурию. По сравнению с плацебо в группе антибактериальной профилактики относительное снижение риска септических явлений составило 0,51 (95% ДИ 0,27–0,96), абсолютное снижение риска – 2% (с 3,4 до 1,4%), с числом пациентов, которых необходимо пролечить, 50. Снижение риска фебрильной температуры составило 0,64 (95% ДИ 0,55–0,75), а бактериурии – 0,37 (95% ДИ 0,32–0,41).

3.14.2.5. Трансуретральная резекция опухоли мочевого пузыря

В литературном поиске до февраля 2017 г. найден один систематический обзор [355], в который включено два исследования (n = 152). После этого не было опубликовано РКИ. В двух исследованиях не выявлено различий в частоте бактериурии; в них или не было клинически значимых ИМВП, или они не описывались. Авторы обзора не проводили анализа подгрупп в зависимости от факторов риска послеоперационных инфекционных осложнений, например размера опухоли. Члены рабочей группы пришли к выводу о целесообразности рекомендаций слабой степени по проведению антибактериальной профилактики перед трансуретральной резекцией опухоли мочевого пузыря для пациентов с высоким риском развития сепсиса.

3.14.2.6. Трансректальная биопсия предстательной железы

3.14.2.6.1. Неантибактериальная профилактика

В метаанализе четырех исследований, которые включали 671 пациента, оценивали выполнение очистительной клизмы перед трансректальной биопсией. Результаты не показали различий в частоте инфекционных осложнений (отношение риска [ОР] 0,96, 95% ДИ 0,64–1,54) [360–362].

В метаанализе 8 исследований, которые включали 1717 мужчин, выявлено, что подготовка прямой кишки повидон-йодом перед биопсией в сочетании с антибактериальной профилактикой позволяет снизить частоту инфекционных осложнений (ОР 0,55, 95% ДИ 0,41–0,72) [363–368]. В другом РКИ не показано эффективности дезинфекции перианальной кожи [369], но описано преимущество подготовки прямой кишки повидон-йодом перед биопсией перед введением препарата после биопсии [370].

В литературе отсутствуют убедительные данные о том, что выполнение расширенной биопсии или перипростатическое введение местных анестетиков повышает риск инфекционных осложнений по сравнению со стандартной схемой или отсутствием анестетика соответственно [371].

В 7 исследованиях, в которые входили 1330 мужчин, сравнивали трансректальную и промежностную биопсию. После промежностной биопсии инфекционные осложнения развились у 22/673 (0,4%) пациентов по сравнению с 37/657 (1,1%) больных после трансректальной биопсии (ОР 1,81, 95% ДИ 1,09–3,00).

3.14.2.6.2. Антибактериальная профилактика

В метаанализе 11 исследований, в которые вошло 1753 пациента, показано статистически значимое снижение частоты инфекционных осложнений после биопсии в группе антибактериальной профилактики по сравнению с плацебо-контролем (ОР 0,56, 95% ДИ 0,40–0,77) [360, 366, 368, 379–385]. Таким образом, настоятельно рекомендуется проводить антибактериальную профилактику.

Чаще всего используют фторхинолоны [331, 336–340], однако их неправильное и избыточное применение привело к увеличению резистентности. Кроме того, Европейская комиссия ввела строгие регуляторные нормы по применению фторхинолонов для антибактериальной профилактики перед урологическими операциями и диагностическими процедурами из-за тяжелых и потенциально стойких побочных эффектов [121].

В систематическом обзоре и метаанализе по антибактериальной профилактике инфекционных осложнений после биопсии предстательной железы авторы пришли к выводу, что в странах, в которых можно использовать фторхинолоны, рекомендуется назначать их на 24 часа, а в случае резистентности к фторхинолонам показана терапия по результатам посева [386]. В странах, в которых фторхинолоны запрещены, можно использовать цефалоспорины, аминогликозиды или фосфомицин. Согласно результатам рандомизированных исследований, фосфомицин превосходит по эффективности фторхинолоны, но необходимо критически оценивать его рутинное применение, учитывая серьезные инфекционные осложнения, описанные в нерандомизированных исследованиях [387]. Кроме того, можно проводить расширенную профилактику без фторхинолонов, но к настоящему времени не определена стандартная комбинация.

3.14.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по периоперационной антибактериальной профилактике

Резюме по данным литературы	**УД**
В 4 из 7 РКИ описаны показатели симптоматических ИМВП после комплексного уродинамического исследования, и в них не показано различий между антибактериальной профилактикой и плацебо	1b
В метаанализе 5 исследований умеренного качества показана эффективность антибактериальной профилактики для снижения частоты симптоматических ИМВП после цистоскопии. Однако при включении в метаанализ только двух исследований с низким риском неточностей различия отсутствуют	1a
В двух метаанализах не выявлено преимущества антибактериальной профилактики для снижения частоты фебрильной температуры и бактериурии или ИМВП по критериям исследования после дистанционной литотрипсии у пациентов без бактериурии	1a
В двух метаанализах не выявлено преимущества антибактериальной профилактики для снижения частоты симптоматических ИМВП после уретероскопии, однако она снижает риск бактериурии.	1a
В метаанализе 5 РКИ умеренного качества показано, что антибактериальная профилактика статистически значимо снижает частоту ИМВП после чрескожной нефролитотрипсии	1a
В двух РКИ авторы пришли к выводу, что однократного введения подходящего антибиотика достаточно для профилактики симптоматических ИМВП после чрескожной нефролитотрипсии	1b
В систематическом обзоре 39 РКИ авторы пришли к выводу, что антибактериальная профилактика статистически значимо снижает частоту симптоматических ИМВП после перкутанной нефролитотрипсии	1b
В систематическом обзоре двух РКИ не выявлено преимущества антибактериальной профилактики для трансуретральной резекции опухоли мочевого пузыря	1b
В метаанализе 6 исследований показано, что подготовка прямой кишки повидон-йодом перед биопсией в сочетании с антибактериальной профилактикой позволяет снизить частоту инфекционных осложнений	1a
В метаанализе 11 исследований (n = 1753) показано статистически значимое снижение частоты инфекционных осложнений после биопсии в группе антибактериальной профилактики по сравнению с плацебо-контролем	1a
В метаанализе 7 исследований (n = 1330) показано статистически значимое снижение частоты инфекционных осложнений в группе промежностной биопсии по сравнению с трансректальной биопсией	1a

Рекомендации	**СР**
Антибактериальная профилактика не показана для снижения риска симптоматических ИМВП для следующих вмешательств: • комплексное уродинамическое исследование; • цистоскопия; • дистанционная литотрипсия.	Сильная
Антибактериальная профилактика показана для снижения риска симптоматических ИМВП после уретероскопии	Слабая
Необходимо однократно вводить профилактическую дозу антибиотика для снижения риска симптоматических ИМВП после чрескожной нефролитотрипсии	Сильная
Антибактериальная профилактика показана для снижения риска симптоматических ИМВП после трансуретральной резекции предстательной железы	Сильная
Антибактериальная профилактика показана для снижения риска симптоматических ИМВП после трансуретральной резекции опухоли мочевого пузыря у пациентов группа высокого риска	Слабая
Перед трансректальной биопсией необходимо проводить дезинфекцию прямой кишки повидон-йодом	Сильная
Перед трансректальной биопсией необходимо проводить антибактериальную профилактику	Сильная

Таблица 12. Рекомендации по предоперационной антибактериальной профилактике для урологических вмешательств

Как указано в разделе 3.14.1.4, рабочая группа приняла решение не давать рекомендации по специфическим препаратам для отдельных вмешательств, и приведенные ниже препараты являются лишь возможными вариантами. Урологи должны выбирать препараты для профилактики в зависимости от локальной встречаемости уропатогенов при каждом типе вмешательства, чувствительности и вирулентности.

Вмешательство	**Рекомендованная профилактика**	**Препарат**
Комплексное уродинамическое исследование	Нет	
Цистоскопия	Нет	
Дистанционная литотрипсия	Нет	
Уретероскопия	Да	ТМП ТМП-сульфаметоксазол Цефалоспорины второго или третьего поколения Аминопенициллин в сочетании с ингибитором бета-лактамаз
Чрескожная нефролитотрипсия	Да (однократно)	
Трансуретральная резекция предстательной железы	Да	
Трансуретральная резекция опухоли мочевого пузыря	Да, у пациентов с высоким риском развития сепсиса	
Трансректальная биопсия предстательной железы	Да	Фторхинолоны, если разрешены Цефалоспорины, фосфомицин, аминогликозиды, если фторхинолоны не разрешены

4. Литература (представлена в конце издания)

5. Конфликт интересов

Все члены группы по составлению клинических рекомендаций по урологическим инфекциям предоставили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация хранится в базе данных Центрального офиса Европейской ассоциации урологов (ЕАУ). Данные рекомендации были созданы при финансовой поддержке ЕАУ. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. ЕАУ – некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций ЕАУ не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.

6. Информация по цитированию

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

Ссылка на полную версию рекомендаций оформляется следующим образом:

EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress, Amsterdam, the Netherlands, 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.

Если требуется издатель и/или местоположение:

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

Ссылки на отдельные рекомендации оформляются следующим образом:

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

Клинические рекомендации по мочекаменной болезни

C. Türk (председатель), A. Skolarikos (вице-председатель), A. Neisius, A. Petrik, C. Seitz, K. Thomas

Помощники в составлении рекомендаций: J.F. Donaldson, T. Drake, N. Grivas, Y. Ruhayel

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: В.И. Руденко, В.В. Дутов

© Европейская ассоциация урологов, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ 6

1.1. Цели и задачи 6

1.2. Состав рабочей группы 6

1.3. Доступные публикации 6

1.4. История публикаций и резюме по изменениям 6

1.4.1. История публикаций 6

1.4.2. Резюме по изменениям 6

2. МЕТОДЫ 7

2.1. Поиск данных 7

2.2. Анализ 7

2.3. Будущие цели 7

3. РЕКОМЕНДАЦИИ 7

3.1. Распространенность, этиология, риск рецидива 7

3.1.1. Введение 7

3.1.2. Минералогический состав камней 8

3.1.3. Группы риска камнеобразования 9

3.2. Классификация камней 10

3.2.1. Размер камня 10

3.2.2. Локализация камня 10

3.2.3. Рентгенологические характеристики 10

3.3. Диагностика 10

3.3.1. Методы визуализации 10

3.3.1.1. Обследование пациентов с острой болью в поясничной области/подозрением на камень мочеточника 11

3.3.1.2. Инструментальные методы диагностики камней почки 11

3.3.1.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по методам визуализации 11

3.3.2. Лабораторная диагностика 12

3.3.2.1. Основные плановые анализы (у неэкстренных больных) 12

3.3.2.2. Анализ состава камня 12

3.3.2.3. Рекомендации по лабораторному обследованию и анализу камня [16, 22, 57, 64] 12

3.3.3. Диагностика в отдельных группах и при специфических состояниях 13

3.3.3.1. Методы визуализации при беременности 13

3.3.3.2. Дети 13

3.4. Лечение мочекаменной болезни 14

3.4.1. Почечная колика 14

3.4.2. Лечение сепсиса и/или анурии при обструкции почки 15

3.4.1.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению почечной колики 15

3.4.2.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению сепсиса и анурии 16

3.4.3. Литокинетическая терапия 16

3.4.4. Хемолиз 17

3.4.3.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по ЛКТ 17

3.4.5. Дистанционная литотрипсия 18

3.4.4.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по хемолизу 18

3.4.5.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по ДЛТ 20

3.4.6. Уретероскопия (ретроградная и антеградная) 20

3.4.7. Чрескожная нефролитотрипсия 22

3.4.6.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по ретроградной и антеградной УРС, РИРХ 22
3.4.7.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по эндоурологическим методам удаления камней почки 24
3.4.8. Общие рекомендации и меры предосторожности при удалении камней 25
3.4.8.1. Антибактериальная терапия 25
3.4.8.2. Антитромботическая терапия и лечение мочекаменной болезни 25
3.4.8.3. Ожирение 27
3.4.8.4. Состав камня 27
3.4.8.5. Противопоказания для хирургического лечения 27
3.4.9. Специфические методы лечения камней мочеточника 28
3.4.9.1. Консервативное лечение/наблюдение 28
3.4.9.2. Фармакологическое лечение, литокинетическая терапия 28
3.4.9.3. Показания к активному удалению камней мочеточника [203, 300, 302] 28
3.4.9.4. Выбор метода активного удаления камней мочеточника 28
3.4.10. Специфическое лечение камней почки 29
3.4.10.1. Консервативное лечение (наблюдение) 29
3.4.10.2. Фармакологическое лечение камней почки 29
3.4.10.3. Показания к активному удалению камней почек 30
3.4.10.4. Выбор метода активного удаления камней почки 30
3.4.10.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению камней почки 31
3.4.11. Открытые и лапароскопические операции 32
3.4.12. «Каменная дорожка» 32
3.4.11.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лапароскопическим и открытым операциям 32
3.4.12.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению пациентов с «каменной дорожкой» 32
3.4.13. Лечение пациентов с резидуальными камнями 33
3.4.14. Лечение МКБ в специфических группах пациентов 33
3.4.14.1. Лечение МКБ и сопутствующих проблем во время беременности 33
3.4.13.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению пациентов с резидуальными камнями 33
3.4.14.2. Лечение мочекаменной болезни у пациентов с деривацией мочи 34
3.4.14.3. Удаление камней у пациентов с нейрогенным мочевым пузырем 35
3.4.14.4. Лечение камней в трансплантированных почках 35
3.4.14.5. Особые случаи, представляющие трудности при удалении камней 36
3.4.15. Лечение детей с мочекаменной болезнью 36
3.4.15.1. Клиническая картина 37
3.4.15.2. Консервативное лечение 37
3.4.15.3. Литокинетическая терапия 37
3.4.15.4. Дистанционная литотрипсия 37
3.4.15.5. Эндоурологические операции 38
3.4.15.6. Открытые или лапароскопические/робот-ассистированные операции 38
3.4.15.7. Особенности метафилактики 39

4. НАБЛЮДЕНИЕ: МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА И МЕТАФИЛАКТИКА 39

4.1. Общие аспекты исследования нарушений метаболизма 39
4.1.1. Определение группы риска 39
3.4.15.8. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению мочекаменной болезни у детей 39
4.1.2. Сбор мочи 40
4.1.3. Время проведения специфической метаболической оценки 40

4.1.4. Референсные значения лабораторных показателей 40
4.1.5. Индексы риска и дополнительные методы диагностики 41
4.2.1. Потребление жидкости 42
4.2.2. Питание 42
4.2. Общие аспекты метафилактики 42
4.2.3. Образ жизни 43
4.3. Специфическая оценка метаболизма с учетом состава камней и медикаментозная метафилактика 43
4.3.1. Введение 43
4.2.4. Рекомендации по метафилактике 43
4.4. Камни из оксалата кальция 45
4.4.1. Диагностика 45
4.4.2. Интерпретация результатов и этиология 45
4.4.3. Специфическое лечение 46
4.5. Камни из фосфата кальция [497, 515, 524, 534, 535, 539, 551] 46
4.4.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по фармакологическому лечению пациентов с изменениями состава мочи (биохимического анализа суточной мочи) 46
4.5.1. Диагностика 47
4.5.2. Интерпретация результатов и этиология 47
4.5.3. Медикаментозное лечение [57, 494, 540, 541, 545, 557] 47
4.5.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению камней из фосфата кальция 47
4.6. Нарушения и заболевания, связанные с образованием кальциевых камней 48
4.6.1. Гиперпаратиреоз [552–554] 48
4.6.2. Гранулематозные болезни [555] 48
4.6.3. Первичная гипероксалурия [533] 48
4.6.4. Кишечная гипероксалурия [504, 508, 556–558] 48
4.6.3.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению первичной гипероксалурии 48
4.6.5. Почечный канальцевый ацидоз [497, 524, 559, 560] 49
4.6.4.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению кишечной гипероксалурии 49
4.6.6. Нефрокальциноз [561] 50
4.6.6.1. Диагностика 50
4.6.5.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению ПКА 50
4.7. Камни из мочевой кислоты и урата аммония 51
4.7.1. Диагностика 51
4.7.2. Интерпретация результатов 51
4.7.3. Специфическое лечение 51
4.7.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению камней из мочевой кислоты и урата аммония 52
4.8. Струвитные и инфекционные камни 52
4.8.1. Диагностика 53
4.8.2. Специфическое лечение 53
4.8.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению инфекционных камней 53
4.9. Цистиновые камни 55
4.9.1. Диагностика 55
4.9.2. Специфическое лечение 55
4.9.2.1. Медикаментозное лечение при цистиновых камнях 55
4.9.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению цистиновых камней 56
4.10. Камни из 2,8-дигидроксиаденина и ксантиновые камни [22] 56

4.10.1. Камни из 2,8-дигидроксиаденина 56
4.10.2. Ксантиновые камни 56
4.10.3. Потребление жидкости и питание 56
4.11. Лекарственные камни [515] 57
4.12. Матриксные камни 57
4.13. Камни неизвестного состава [16] 57
4.13.1. Рекомендации по обследованию пациентов при камнях неизвестного состава 58
5. ЛИТЕРАТУРА (представлена в конце издания) 58
6. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ 58
7. ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ 58

1. Введение

1.1. Цели и задачи

Настоящие рекомендации рабочей группы Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) по мочекаменной болезни (МКБ) составлены с целью помочь урологам в ведении больных с камнями, основываясь на данных доказательной медицины, а также помочь внедрить указанные рекомендации в клиническую практику. В документе всесторонне рассматривается большинство аспектов этого заболевания. Несмотря на научные и технические достижения, большое число людей продолжают страдать от МКБ. Рабочая группа принимала во внимание разную степень доступности медицинского обслуживания в регионах. Рекомендациям по камням мочевого пузыря, подготовленным этой же группой авторов, посвящен отдельный раздел.

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

1.2. Состав рабочей группы

Рабочая группа ЕАУ по мочекаменной болезни состоит из международной команды экспертов, обладающих опытом в этой области. Все эксперты, которые принимали участие в создании документа, направили заявление о возможном конфликте интересов, которое можно посмотреть на сайте ЕАУ: http://uroweb.org/guideline/urolithiasis/.

1.3. Доступные публикации

Доступны краткие рекомендации как в печатном виде, так и в различных версиях для мобильных устройств на базе iOS и Android. Это сокращенные версии, которые требуют обращения к полному тексту рекомендаций. Также опубликован ряд переведенных версий и научных публикаций [1–3]. Все документы доступны на сайте ЕАУ: http://uroweb.org/guideline/urolithiasis/.

1.4. История публикаций и резюме по изменениям

1.4.1. История публикаций

ЕАУ опубликовала первые рекомендации по мочекаменной болезни в 2000 г. Настоящее печатное издание представляет собой ограниченное обновление рекомендаций 2019 г.

1.4.2. Резюме по изменениям

Во всем документе проведен анализ и пересмотр литературы, если это имело значение (см. ниже раздел «Методы»).

В 2020 г. в различных разделах перефразированы резюме по данным литературы и рекомендации и изменена сила рекомендаций. Обновлены следующие рекомендации:

3.3.2.3. Рекомендации по лабораторному обследованию и анализу камня

Рекомендации: основные лабораторные анализы у экстренных больных с МКБ	СР
Моча	
Анализ мочевого осадка/анализ с помощью тест-полоски: • эритроциты • лейкоциты • нитрит • pH мочи (приблизительное значение) • микроскопическое исследование мочи и/или бактериальный посев	Слабая
Кровь	
Анализ крови: • креатинин • мочевая кислота • (ионизированный) кальций • натрий • калий • общий анализ крови • С-реактивный белок	Слабая

3.4.10.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению камней почки

Рекомендации	СР
При выборе метода удаления камней следует учитывать возможный состав (данные анамнеза, ранее выполненный анализ камней у данного пациента, плотность по шкале Хаунсфилда при КТ без контраста). ДУВЛ менее эффективна при плотности камня > 1000 HU и высокой однородности на КТ без контраста	Сильная

2. Методы

2.1. Поиск данных

В клинических рекомендациях 2020 г. по мочекаменной болезни посредством структурированного литературного поиска найдены, сопоставлены и оценены новые и клинически значимые данные. Члены рабочей группы провели глубокий анализ литературы по всем вопросам, входящим в данные рекомендации. Поиск был ограничен только исследованиями, которые имели высокий уровень доказательности (систематические обзоры с метаанализом, рандомизированные исследования и проспективные нерандомизированные сравнительные исследования) и были опубликованы на английском языке. Кроме того, поиск был ограничен с 1 мая 2018 г. по 2 мая 2019 г. Поиск проводился в базе данных Medline, EMBASE, OVID и библиотеке Кокрейновских систематических обзоров. Всего были найдены 887 публикаций, которые оценивали по клинической значимости. Поисковая стратегия опубликована по адресу: http://uroweb.org/guideline/urolithiasis/?type=appendices-publications. Всего в обновление добавлена информация из 30 статей, а 28 устаревших публикаций удалены из списка литературы.

Для каждой рекомендации в онлайн-режиме заполняется форма для определения силы, с учетом ряда основных элементов, на основании модифицированной методологии GRADE [4, 5]. Сила рекомендаций определяется с учетом следующих основных элементов:

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

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

Дополнительную информацию по методологии можно найти в общем разделе «Методологии» настоящего печатного издания или в онлайн-версии на сайте ЕАУ: http://www.uroweb.org/guideline/. По указанному адресу также можно просмотреть список ассоциаций, которые оказали поддержку в составлении рекомендаций ЕАУ.

2.2. Анализ

Настоящий документ прошел рецензирование перед публикацией в 2015 г.

2.3. Будущие цели

При пересмотре рекомендаций по МКБ 2021 г. рабочая группа планирует выполнить обширный литературный поиск и систематический обзор по оптимальному методу наблюдения пациентов с мочекаменной болезнью, учитывая низкий уровень доказательности данных по этому вопросу.

3. Рекомендации

3.1. Распространенность, этиология, риск рецидива

3.1.1. Введение

Распространенность МКБ зависит от географических, климатических, этнических, диетических и гене-

тических факторов. Риск рецидива определяется преимущественно заболеванием или нарушением, которое привело к образованию камня. Показатели распространенности МКБ варьируют от 1 до 20% [8]. Встречаемость достаточно высокая в странах с высоким уровнем жизни, например Швеции, Канаде или США (> 10%). В некоторых областях отмечается увеличение показателей более чем на 37% за последние 20 лет [9–11]. Накапливаются данные о связи между МКБ и риском хронической болезни почек [12].

Камни можно классифицировать по причинам их образования: инфекционные, неинфекционные, вследствие генетических дефектов [13] или образовавшиеся при приеме лекарственных препаратов (лекарственные) (табл. 3.1). Смотрите также раздел 3.2.

Таблица 3.1. Классификация камней по этиологии*

Неинфекционные камни Оксалаты кальция Фосфаты кальция Мочевая кислота
Инфекционные камни Фосфат магния и аммония Карбонатапатит Урат аммония
Генетические причины Цистин Ксантин 2,8-дигидроксиаденин
Лекарственные камни

** См. раздел 4.4.2.*

3.1.2. Минералогический состав камней

Состав камня служит основой для диагностики и определения тактики лечения. Камни часто имеют смешанный состав. Клинически наиболее значимые минеральные составляющие мочевых камней перечислены в табл. 3.2.

Таблица 3.2. Состав камня

Химический состав	Минерал	Химическая формула
Моногидрат оксалата кальция	Вевеллит	$CaC_2O_4 \bullet H_2O$
Дигидрат оксалата кальция	Ведделлит	$CaC_2O_4 \bullet 2H_2O$
Основной фосфат кальция	Апатит	$Ca_{10}(PO_4)_6 \bullet (OH)_2$
Гидроксид-фосфат кальция	Карбонатапатит	$Ca_5(PO_3)_3(OH)$
Бета-трикальций фосфат	Витлокит	$Ca_3(PO_4)_2$
Карбонатапатит (фосфат)	Даллит	$Ca_5(PO_4)_3OH$
Гидрогенфосфат кальция	Брушит	$PO_4 2H_2O$
Карбонат кальция	Арагонит	$CaCO_3$
Октакальций фосфат		$Ca_8H_2(PO_4)_6 \bullet 5H_2O$
Мочевая кислота	Урицит	$C_5H_4N_4O_3$
Дигидрат мочевой кислоты	Урицит	$C_5H_4O_3 \bullet 2H_2O$
Урат аммония		$NH_4C_5H_3N_4O_3$
Кислый урат натрия моногидрат		$NaC_5H_3N_4O_3 \bullet H_2O$
Фосфат магния и аммония	Струвит	$MgNH_4PO_4 \bullet 6H_2O$
Магний фосфорнокислый, 3-водный	Ньюберит	$MgHPO_4 \bullet 3H_2O$
Магния-аммония фосфат моногидрат	Диттмарит	$MgNH_4(PO_4) \bullet 1H_2O$
Цистин		$[SCH_2CH(NH_2)COOH]_2$
Ксантин		
2,8-дигидроксиаденин		

Протеины		
Холестерин		
Кальцит		
Калия урат		
Тримагния фосфат		
Меламин		
Матрикс		
Лекарственные камни	Активное вещество кристаллизуется в моче	
	Вещество нарушает состав мочи (раздел 4.11)	
Камни, образующиеся на инородных телах		

3.1.3. Группы риска камнеобразования

Степень риска камнеобразования представляет особый интерес, поскольку определяет не только вероятность рецидива или роста камней, но и необходимость медикаментозного лечения.

Примерно у 50% больных с рецидивирующим течением МКБ на протяжении всей жизни наблюдается лишь один рецидив камнеобразования [10, 14]. Большое количество рецидивов отмечается в немногим более 10% всех случаев МКБ. Степень риска рецидива камнеобразования определяется химическим составом конкремента и тяжестью заболевания (табл. 3.3) [15, 16].

Таблица 3.1.3. Высокий риск камнеобразования [15–31]

Общие факторы
Развитие МКБ в раннем возрасте (особенно у детей и подростков)
Семейный анамнез МКБ
Брушит в составе камней (гидрогенфосфат кальция; $CaHPO_4 \bullet 2(H_2O)$)
Мочевая кислота и урат в составе камней
Инфекционные камни
Единственная почка (сама по себе единственная почка не обладает повышенным риском повторного камнеобразования, однако при этом профилактика возможного рецидива имеет большее значение)
Заболевания, связанные с развитием МКБ
Гиперпаратиреоз
Метаболический синдром
Нефрокальциноз
Поликистозная болезнь почек
Заболевания и патологии ЖКТ (еюноилеальный обходной анастомоз, резекция кишечника, болезнь Крона, мальабсорбция, кишечная гипероксалурия после деривации мочи) и бариатрические операции
Повышенный уровень витамина D
Саркоидоз
Повреждение спинного мозга, нейрогенный мочевой пузырь
Генетические причины МКБ
Цистинурия (типы A, B, AB)
Первичная гипероксалурия (ПГ)
Почечный канальцевый ацидоз (ПКА) 1-го типа
2,8-дигидроксиаденинурия
Ксантинурия
Синдром Леша–Нихена

Муковисцидоз
Лекарственные препараты, способствующие камнеобразованию (см. табл. 4.11)
Анатомические и уродинамические нарушения, способствующие камнеобразованию
Медуллярная губчатая почка (тубулярная эктазия)
Обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента (ЛМС)
Дивертикул чашки, киста чашки
Стриктура мочеточника
Пузырно-мочеточниково-почечный рефлюкс
Подковообразная почка
Уретероцеле
Факторы окружающей среды
Высокая температура воздуха
Хроническое воздействие свинца и кадмия

3.2. Классификация камней

Камни можно классифицировать по следующим критериям: размер, локализация, рентгенологические характеристики, этиология, минеральный состав и риск рецидива камнеобразования [10, 32–34].

3.2.1. Размер камня

Как правило, размер камня обозначается в миллиметрах, с указанием одного или двух измерений. Камни можно подразделить на группы размером < 5 мм, 5–10 мм, 10–20 мм и > 20 мм.

3.2.2. Локализация камня

Камни можно классифицировать в зависимости от их расположения в анатомических структурах мочевых путей: в верхней, средней или нижней чашке, в лоханке, в проксимальном, среднем или дистальном отделах мочеточника и в мочевом пузыре. Лечение камней мочевого пузыря не рассматривается в настоящих рекомендациях.

3.2.3. Рентгенологические характеристики

Камни можно классифицировать в соответствии с их изображением на обзорной урографии (табл. 3.4), которое зависит от их минералогического состава [34]. Компьютерную томографию (КТ) без контраста используют для классификации камней по плотности камня, внутренней структуре и составу. Эта информация непосредственно влияет на выбор тактики лечения (см. раздел 3.3) [32, 34].

Таблица 3.4. Рентгенологические характеристики

Рентгеноконтрастный камень	Слабоконтрастный камень	Рентгеннегативный камень
Дигидрат оксалата кальция	Фосфат магния и аммония	Мочевая кислота
Моногидрат оксалата кальция	Апатит	Урат аммония
Фосфаты кальция	Цистин	Ксантин
		2,8-дигидроксиаденин
		Лекарственные камни (см. раздел 4.11)

3.3. Диагностика

3.3.1. Методы визуализации

Стандартное обследование включает подробный сбор анамнеза и физикальное исследование. У пациентов с камнями мочеточника обычно появляется характерная боль в пояснице, рвота и иногда повышенная температура, но они могут также протекать бессимптомно [35]. Ранняя диагностика показана пациентам с единственной почкой, фебрильной температурой или при сомнениях в диагнозе почечной колики. В качестве первичного метода диагностики можно использовать УЗИ, хотя нельзя откладывать устранение боли и другие неотложные мероприятия до проведения визуализации. УЗИ представляется безопасным (не используется ионизирующее излучение), воспроизводимым и недорогим методом; позволяет выявить камни в чашках, лоханке, лоханочно-моче-

точниковом и пузырно-мочеточниковом сегментах (при наполненном мочевом пузыре), а также диагностировать расширение верхних мочевыводящих путей (ВМП). Чувствительность УЗИ при камнях мочеточника составляет 45%, специфичность – 94%, а при камнях почки – 45 и 88% соответственно [36, 37].

Чувствительность и специфичность обзорной урографии составляют 44–77% соответственно [38]. Если планируется проведение КТ без контраста, обзорная урография не показана [39], хотя она позволяет дифференцировать рентгеннегативные и рентгенконтрастные камни. Кроме того, исходные данные можно использовать для сравнения при последующем наблюдении.

3.3.1.1. Обследование пациентов с острой болью в поясничной области/подозрением на камень мочеточника

В настоящее время стандартным методом диагностики при острой боли в поясничной области является КТ без контраста. Этот метод пришел на смену экскреторной урографии (ЭУ). КТ позволяет определить размер камня и плотность. Если камень не обнаружен, необходимо диагностировать другие причины боли в животе. При диагностике камней КТ без контраста превосходит ЭУ [40].

КТ без контраста позволяет диагностировать камни, содержащие мочевую кислоту и ксантин, которые являются рентгеннегативными, однако камни, вызванные препаратом индинавиром, на КТ не визуализируются [41]. Кроме этого, КТ без контраста дает возможность определить плотность камня, внутреннюю структуру, расстояние «кожа – камень» и анатомические особенности – параметры, влияющие на выбор метода лечения [34, 42–44]. Тем не менее наряду с преимуществами КТ без контраста следует учитывать, что она не дает информации о функции почек и анатомии ВМП, а также имеет высокую дозу облучения [45–48].

Лучевую нагрузку можно снизить благодаря использованию низкодозной КТ, однако ее трудно внедрить в рутинную клиническую практику [49–51]. У пациентов с индексом массы тела (ИМТ) < 30 чувствительность низкодозной КТ при диагностике камней в мочеточнике < 3 мм составила 86%, а при диагностике камней > 3 мм – 100% [52]. По результатам метаанализа проспективных исследований [51], объединенная чувствительность низкодозной КТ при диагностике МКБ составила 93,1% (95% ДИ 91,5–94,4), а специфичность – 96,6% (95% ДИ 95,1–97,7%).

Двухэнергетическая КТ позволяет дифференцировать мочекислые от кальцийсодержащих камней [53].

3.3.1.2. Инструментальные методы диагностики камней почки

ЭУ дает информацию о функции почки, анатомии чашечно-лоханочной системы, а также уровне обструкции. КТ без контраста позволяет быстро получить трехмерные данные и определить размер и плотность камня, расстояние «кожа – камень» и окружающую анатомию, но при этом увеличивается лучевая нагрузка. Низкодозный и ультранизкодозный протоколы дают сопоставимые результаты со стандартным исследованием, за исключением выявления камней очень маленького размера или камней у пациентов с ожирением [51, 52, 54, 55].

В небольшом рандомизированном исследовании показано, что при чрескожной нефролитотрипсии (ЧНЛТ) в положении на спине предоперационное выполнение КТ позволяет проще спланировать доступ и сократить время операции по сравнению с ЭУ [56].

При планировании удаления камня необходимо оценивать анатомию чашечно-лоханочной системы и выполнять контрастное исследование [57].

3.3.1.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по методам визуализации

Резюме по данным литературы	**УД**
Для подтверждения диагноза у пациентов с острой болью в поясничной области после выполнения УЗИ следует проводить КТ без контраста, поскольку она более эффективна, чем ЭУ	1a
КТ с контрастированием дает возможность провести трехмерную реконструкцию чашечно-лоханочной системы, а также определить плотность камня и расстояние «кожа – камень»	2a

Рекомендации	**СР**
Пациентам с высокой температурой тела или единственной почкой, а также при сомнительном диагнозе МКБ показано немедленное проведение методов визуализации	Сильная
Для подтверждения диагноза у пациентов с острой болью в поясничной области после выполнения УЗИ следует проводить КТ без контраста	Сильная
При планировании удаления камня необходимо выполнять контрастное исследование для оценки анатомии чашечно-лоханочной системы	Сильная

3.3.2. Лабораторная диагностика

Всем пациентам с экстренной ситуацией наряду с методами визуализации необходимо проводить ограниченное биохимическое исследование мочи и крови. На этом этапе для пациентов группы низкого и высокого риска рекомендации одинаковые.

3.3.2.1. Основные плановые анализы (у неэкстренных больных)

Биохимические исследования назначаются всем пациентам с МКБ в одинаковом объеме. Однако если не планируется экстренное лечение, можно не определять уровень натрия, калия, С-реактивного белка и время свертываемости крови.

Более тщательное обследование показано только пациентам с высоким риском рецидива камнеобразования [16]. Специфическая оценка метаболизма с учетом состава камней рассматривается в разделе 4.

Самым простым способом поставить правильный диагноз считается анализ отошедшего конкремента с помощью достоверного аналитического метода (раздел 3.2.2.3). На основании минералогического состава можно определить возможные нарушения обмена веществ.

3.3.2.2. Анализ состава камня

Анализ состава камня проводится во всех случаях первичного эпизода МКБ.

В клинической практике повторный анализ состава камня показан в случае:

- рецидива на фоне медикаментозной профилактики;
- раннего рецидива после инвазивного лечения и полного удаления камней;
- позднего рецидива после длительного отсутствия камнеобразования [58, 59].

Пациента следует проинформировать о том, что необходимо фильтровать мочу, чтобы получить камень для анализа. Отхождение камня и восстановление нормальной функции почек следует подтвердить с помощью соответствующих методов.

Предпочтительно использовать такие аналитические процедуры, как инфракрасная спектроскопия или дифракционное рентгеновское исследование [60–62]. Поляризационная микроскопия дает эквивалентные результаты. Жидкостный химический анализ считается устаревшим методом [60, 63].

3.3.2.3. Рекомендации по лабораторному обследованию и анализу камня [16, 22, 57, 64]

Рекомендации	**СР**
Рекомендации: основные лабораторные анализы у экстренных больных с МКБ [14, 15, 50, 57]	
Моча	
Анализ осадка мочи / анализ с помощью тест-полоски: • эритроциты • лейкоциты • нитрит • pH мочи (приблизительное значение) Микроскопическое исследование мочи и/или бактериальный посев	Сильная
Кровь	
Анализ крови: • креатинин • мочевая кислота • (ионизированный) кальций • натрий • калий Общий анализ крови С-реактивный белок	Сильная
При планировании или вероятности лечения: коагулограмма (АЧТВ и МНО)	Сильная
Во всех случаях первичного эпизода МКБ следует проводить анализ состава камня с помощью достоверного аналитического метода (дифракции рентгеновских лучей или инфракрасной спектроскопии)	Сильная
Повторный анализ состава камня следует проводить у пациентов: • с рецидивом на фоне медикаментозной профилактики; • ранним рецидивом после полного удаления камня; • поздним рецидивом после длительного отсутствия камнеобразования, поскольку состав камня может измениться	Сильная

3.3.3. Диагностика в отдельных группах и при специфических состояниях

3.3.3.1. Методы визуализации при беременности

У беременных женщин облучение плода может вызывать нестохастические (тератогенез) или стохастические (канцерогенез) эффекты. Тератогенные эффекты зависят от полученной дозы, требуют пороговой дозы (< 50 мГр считается безопасной) и зависят от гестационного возраста (минимальный риск до 8-й недели и после 23-й недели). Риск канцерогенеза (доза даже < 10 мГр несет риск) и мутагенеза (500–1000 мГр, которая намного превышает дозу для основных рентгенологических исследований) увеличивается с повышением дозы, но для них не требуется пороговая доза и они не зависят от гестационного возраста [65].

Ни один из методов диагностики не следует на рутинной основе повторять у беременных женщин. Научные общества и организации достигли согласия по безопасности методов диагностики, когда используются УЗИ [66], обзорная урография [67, 68] и МРТ [69, 70], и в тех случаях, когда они показаны [71–77]. Рентгенологические методы проводятся только в случае убедительных показаний, если их результаты повлияют на тактику лечения.

Как правило, рекомендуется решение консилиума при проведении исследований с поглощенной дозой для плода более 0,5 мГр.

В настоящее время при обследовании беременных с подозрением на почечную колику основным методом визуализации является УЗИ (с использованием изменения резистивного индекса и трансвагинального/трансабдоминального УЗИ при наполненном мочевом пузыре, если потребуется). Тем не менее физиологическое расширение при беременности может быть принято за обструкцию мочеточника [73–75].

В качестве метода второй линии можно использовать магнитно-резонансную урографию (МРУ), чтобы определить уровень обструкции и визуализировать камень как дефект наполнения [72, 77]. Поскольку аппараты МРТ 3 Т не оценивали при беременности, рекомендуется использовать аппараты 1,5 Т. Введение гадолиния не рекомендуется вследствие возможного токсического влияния на плод [73].

При диагностике мочекаменной болезни у беременных женщин низкодозная КТ обладает более высокой положительной прогностической ценностью (95,8%) по сравнению с МРТ (80%) и УЗИ (77%). По данным White и соавт., высокая точность позволяет в ряде случаев избежать проведения ненужных вмешательств, например уретероскопии [78]. Хотя низкодозная КТ имеет более низкий уровень лучевой нагрузки, в настоящее время ее рекомендуется выполнять только как метод последнего выбора [73].

3.3.3.1.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по методам визуализации у беременных женщин

Резюме по данным литературы	**УД**
Данные по применению УЗИ и МРТ при беременности имеют низкий уровень доказательности	3

Рекомендации	**СР**
Предпочтительным методом диагностики у беременных женщин является УЗИ	Сильная
МРТ представляет собой метод второй линии	Сильная
Низкодозная КТ должна рассматриваться как метод последнего выбора	Сильная

3.3.3.2. Дети

Дети с МКБ имеют высокий риск повторного камнеобразования, поэтому для них применяются стандартные для этой группы диагностические методы (см. раздел 3.1.3 и главу 4). У детей наиболее распространенными патологиями, не связанными с обменом веществ, считаются пузырно-мочеточниковый рефлюкс, обструкция ЛМС, нейрогенный мочевой пузырь и другие нарушения мочеиспускания [79].

При выборе метода диагностики МКБ у детей следует учитывать, что такие пациенты могут не выполнять инструкции, им может требоваться анестезия, а также то, что они восприимчивы к ионизирующему облучению [80–82]. При обследовании необходимо соблюдать принцип ALARA (настолько низко, насколько разумно достижимо).

Ультразвуковое исследование

УЗИ является первичным методом диагностики у детей [80]. Его преимущество заключается в отсутствии облучения и необходимости в анестезии. При исследовании необходимо осмотреть напол-

ненный мочевой пузырь и прилежащие отделы мочеточников, а также верхний отдел мочеточника [83–87]. Цветная допплерография позволяет сравнить мочеточниковый выброс [84] и резистивный индекс дуговых артерий обеих почек, на основании чего можно определить степень обструкции [85]. Однако УЗИ не позволяет обнаружить камни у более 40% детей с МКБ [86–89] и не предоставляет информации о функции почек.

Обзорная урография
Обзорный снимок позволяет обнаружить камни и определить их рентгеноконтрастность, а также облегчает последующее наблюдение.

Экскреторная урография
Доза облучения при ЭУ сравнима с дозой при микционной цистоуретрографии (0,33 мЗв) [90]. Его основной недостаток заключается в необходимости введения контрастного препарата.

Спиральная КТ
Современные низкодозные режимы КТ позволяют значительно снизить лучевую нагрузку [48, 55, 92]. При использовании спиральной КТ без контраста у детей не удается диагностировать только 5% камней [85, 92, 93]. Если применяется современная высокоскоростная КТ-аппаратура, необходимость в седации и анестезии возникает крайне редко.

Магнитно-резонансная урография (МРУ)
МРУ не следует использовать в диагностике камней. Однако она позволяет получить подробную информацию об анатомии чашечно-лоханочной системы (ЧЛС), локализации обструкции или стеноза мочеточника и морфологии почечной паренхимы [94].

3.3.3.2.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по методам визуализации у детей

Резюме по данным литературы	**УД**
При подозрении на МКБ у детей УЗИ является диагностическим методом выбора. Оно должно включать исследование почек, наполненного мочевого пузыря и прилегающих отделов мочеточника	2b
Обзорная урография (или низкодозная КТ) является альтернативным методом исследования, если УЗИ не дает необходимой информации	2b

Рекомендации	**СР**
Всем детям с МКБ необходимо проводить полное метаболическое исследование с учетом состава камня.	Сильная
Собирайте камни для анализа, чтобы узнать тип камня	Сильная
При подозрении на МКБ у детей показано выполнение УЗИ в качестве диагностического метода выбора. Оно должно включать исследование почек, наполненного мочевого пузыря и прилегающих отделов мочеточника.	Сильная
Если УЗИ не дает необходимой информации, выполните обзорную урографию (или низкодозную КТ)	Сильная

3.4. Лечение мочекаменной болезни

3.4.1. Почечная колика

Купирование болевого синдрома
Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), включая метамизол (синоним дипирон) и парацетамол, эффективно купируют боль у пациентов с почечной коликой [95–97] и превосходят по обезболивающему эффекту опиаты [98]. Добавление спазмолитиков к НПВС не улучшает контроль над болью. После НПВС пациентам реже требуется дальнейшая анальгезия в краткосрочной перспективе. Необходимо учитывать, что диклофенак и ибупрофен повышают риск сердечно-сосудистых осложнений [99, 100]. Диклофенак противопоказан пациентам с сердечной недостаточностью (класс NYHA II–IV), ишемической болезнью сердца, заболеваниями периферических артерий и цереброваскулярной патологией. При наличии высокого риска сердечно-сосудистых осложнений диклофенак назначают только при вынужденных показаниях. Поскольку риск повышается с увеличением дозы и длительности терапии, необходимо использовать наименьшую дозу с самым коротким действием [99, 100].

Опиаты, особенно петидин, чаще вызывают рвоту по сравнению с НПВС и чаще требуют проведения дальнейшей анальгезии [97, 101] (см. ниже). Если все же назначается опиат, реко-

мендуется не использовать петидин. Появляются данные по другим типам неопиатных анальгетиков, не относящихся к НПВС. Добавление кетамина к морфину позволяет снизить дозу опиата, уменьшить интенсивность болевого синдрома, тошноту и рвоту [102, 103]. Комбинация кетамина и НПВС более эффективна в купировании болевого синдрома, реже вызывает побочные эффекты, сопровождается улучшением функционального состояния, а также меньшей потребностью в анальгезии, чем петидин [104]. При этом эффективность кетамина и монотерапии НПВС (кеторолак) сопоставима, хотя в группе кетамина выше частота головокружения, беспокойства и артериальной гипертензии [105]. Получены противоречивые результаты по эффективности внутривенного введения лидокаина. Акупунктура представляется эффективной при почечной колике как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими методами, но к настоящему моменту опубликовано недостаточно данных [106, 107].

Профилактика повторного приступа почечной колики

Литокинетическая терапия (ЛКТ) при камнях мочеточника рассматривается в разделе 3.4.9.

У пациентов с камнями в мочеточнике, которые могут выйти самостоятельно, таблетки или суппозитории НПВС (диклофенак натрия 100–150 мг/сут в течение 3–10 дней) могут снять воспаление и снизить риск повторного возникновения боли [108, 109]. Хотя диклофенак может влиять на функцию почек у пациентов с почечной недостаточностью, он не оказывает отрицательного влияния при нормальных показателях азотистого обмена [110].

В систематическом обзоре и метаанализе, проведенном Hollingsworth и соавт. [111], в котором в качестве дополнительного критерия оценивали снижение болевого синдрома, авторы пришли к выводу, что ЛКТ эффективна в снижении риска повторной колики у больных с камнями мочеточника.

Если лекарственная терапия не позволяет купировать болевой синдром, следует выполнить дренирование с использованием мочеточникового стента или чрескожной нефростомии (ЧН) либо удалить камень [112].

3.4.1.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению почечной колики

Резюме по данным литературы	**УД**
НПВС обладают высокой эффективностью в купировании почечной колики и превосходят опиаты	1b
При симптоматических камнях мочеточника в отдельных случаях показано активное лечение в качестве первой линии.	1b

Рекомендации	**СР**
При выборе препарата первой линии терапии показаны НПВС, например метамизол*** (дипирон). В качестве альтернативы можно назначать парацетамол или, в зависимости от факторов сердечно-сосудистого риска, диклофенак*, индометацин или ибупрофен**	Сильная
К препаратам второй линии относятся гидроморфин, пентазоцин или трамадол	Слабая
При некупируемой почечной колике показано дренирование или уретероскопия	Сильная

** Диклофенак натрия неблагоприятно влияет на скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с почечной недостаточностью.*

*** Рекомендуется для профилактики боли после купирования почечной колики.*

**** Максимальная рекомендуемая разовая доза составляет 1000 мг, максимальная суточная доза – до 5000 мг; не рекомендуется назначать в последнем триместре беременности. Смотрите подробную информацию: European Medicines Agency. EMA/853069/2018. 14 December 2018.*

3.4.2. Лечение сепсиса и/или анурии при обструкции почки

Обструкция почки с признаками инфекции мочевыводящих путей (ИМП) и/или анурией является экстренным состоянием. При обструктивном пиелонефрите, развившемся вследствие камня, обструкции единственной почки или двусторонней обструкции почек, необходимо выполнить срочную декомпрессию почки для предотвращения дальнейших осложнений.

Декомпрессия

В настоящее время существуют два метода срочной декомпрессии при обструкции ВМП:

- установка постоянного мочеточникового стента;
- чрескожная нефростомия (ЧН).

На сегодня недостаточно данных, подтверждающих преимущество ЧН перед ретроградным стен-

тированием в качестве первичного лечения инфицированного гидронефроза. Кроме того, отсутствуют достоверные данные о более высокой частоте осложнений после стентирования мочеточника, чем после ЧН [114, 115].

Только в одном рандомизированном исследовании [116] оценивали декомпрессию ВМП при обструктивном пиелонефрите. По осложнениям ЧН получено много убедительных данных, но осложнения стентирования описаны не так хорошо [114]. Окончательное лечение, направленное на удаление камней, можно проводить только после устранения инфекции после полного курса антибактериальной терапии. В небольшом рандомизированном исследовании показана эффективность ранней уретероскопии в комбинации с адекватной антибактериальной терапией; однако при таком подходе увеличивается длительность госпитализации и потребность в обезболивающих [117].

Дальнейшие мероприятия

После срочной декомпрессии в случае воспаления, возникшего на фоне обструкции мочевыводящих путей, необходимо выполнить бактериальный посев мочи и крови с определением чувствительности, после чего следует незамедлительно назначить антибактериальную терапию или продолжить, если ее проводили до анализа. Схему лечения необходимо скорректировать с учетом результатов бактериального посева. Хотя он клинически обоснован, в литературе не оценивалось влияние второго посева мочи на результаты лечения. В ряде случаев имеется необходимость в проведении интенсивной терапии [118].

3.4.2.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению сепсиса и анурии

Резюме по данным литературы	**УД**
Для декомпрессии ЧЛС одинаково эффективны мочеточниковый стент и нефростома	1b

Рекомендация	**СР**
При сепсисе на фоне обструкции камнем показана срочная декомпрессия ЧЛС с помощью чрескожного дренирования или мочеточникового стента	Сильная
Окончательное лечение, направленное на удаление камней, можно проводить только после устранения сепсиса	Сильная
После декомпрессии рекомендуется взять мочу на посев	Сильная
После этого следует незамедлительно начать антибактериальную терапию (плюс интенсивная терапия в случае необходимости)	Сильная
После получения результатов посева следует скорректировать схему терапии	Сильная

3.4.3. Литокинетическая терапия

ЛКТ следует назначать только в случае, если не показано активное удаление камня. ЛКТ необходимо прекращать при развитии осложнений (инфекция, некупируемая боль и нарушение функции почек). В настоящее время изучается ряд препаратов для ЛКТ [119–122]. При использовании α-блокаторов побочные эффекты включают ретроградную эякуляцию и артериальную гипотензию [109].

При приеме α-блокаторов, ингибиторов кальциевых каналов (нифедипина) и ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (тадалафил) у пациентов с камнями мочеточника выше вероятность отхождения камня и ниже частота почечных колик, чем у пациентов, не получающих такого лечения [109, 123, 124]. На основании исследований с небольшим числом пациентов [122, 124–126] нельзя дать рекомендации по использованию ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа или кортикостероидов в комбинации с α-блокаторами.

Тамсулозин превосходит по эффективности нифедипин при камнях дистального отдела мочеточника [127]. В метаанализах показан классовый эффект α-блокаторов [126, 128, 129]. При этом имеются противоречия между результатами этих исследований и нескольких хорошо спланированных многоцентровых плацебоконтролируемых двойных слепых рандомизированных исследований, в которых показано отсутствие или ограниченная эффективность α-блокаторов, кроме некоторого преимущества при камнях дистального отдела мочеточника размером > 5 мм [130–132]. В опубликованный метаанализ, включавший 55 исследований, проведенных до 1 июля 2015 г., также вошли указанные выше публикации, в которых в качестве основного показателя оценивали отхождение камня [111]. По результатам хорошо спланированного анализа чувствительности, α-блокаторы способствуют самостоятельному отхождению крупных камней мочеточника вне зависимости от локализации. Результаты небольших исследований неопределенного качества свидетельствуют об эффективности тадалафила в режиме монотерапии или в комбинации с там-

сулозином при камнях мочеточника [124]. В крупном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, включавшем 3296 пациентов с камнями дистального отдела мочеточника из 30 центров, оценивали эффективность и безопасность тамсулозина в дозе 0,4 мг. Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 в группу тамсулозина и плацебо. Длительность наблюдения составила 4 недели. Частота отхождения камней была выше в группе тамсулозина (86 и 79%; $p < 0,001$). При анализе подгрупп выявлено статистически значимое преимущество тамсулозина при крупных камнях дистального отдела мочеточника (> 5 мм), но отсутствие эффективности при камнях размером ≤ 5 мм. В отношении вторичных конечных точек показано преимущество тамсулозина до времени до самостоятельного отхождения камня ($p < 0,001$), потребности в обезболивающих ($p < 0,001$) и купировании почечной колики ($p < 0,001$). Между двумя группами не выявлено различий по нежелательным явлениям [133].

Первичным оцениваемым критерием в большинстве исследований по ЛКТ было самостоятельное отхождение камня или наблюдение в течение периода до 4 недель. В настоящее время не получено данных по другим временным интервалам.

Рабочая группа пришла к выводу, что ЛКТ эффективна у пациентов с камнями мочеточника, которым можно проводить консервативное лечение. Она наиболее эффективна при камнях (дистального отдела) мочеточника размером > 5 мм [134].

Использование ЛКТ в специфических ситуациях описано в соответствующих разделах.

3.4.3.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по ЛКТ

Резюме по данным литературы	**УД**
ЛКТ эффективна при камнях мочеточника, при которых допустимо консервативное лечение. Она наиболее эффективна при камнях дистального отдела мочеточника размером > 5 мм	1a
В настоящее время не получено данных, подтверждающих более высокую эффективность комбинации ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа или кортикостероидов с α-блокаторами по сравнению с монотерапией для улучшения отхождения камней	2a
α-блокаторы повышают вероятность самостоятельного отхождения камней дистального отдела мочеточника размером ≥ 5 мм	1a
α-блокаторы обладают классовым эффектом в качестве ЛКТ	1a

Рекомендации	**СР**
Альфа-блокаторы рекомендуются в качестве одного из вариантов ЛКТ при камнях (дистального отдела) мочеточника размером ≥ 5 мм	Сильная

3.4.4. Хемолиз

Чрескожный ирригационный хемолиз

В настоящее время чрескожный хемолиз используется редко, по практическим причинам. Его можно проводить при инфекционных и, теоретически, уратных камнях. Для растворения струвитных камней используют раствор Суби G (Suby's G) (10% гемиацидрин, pH 3,5–4). Метод описан в сериях случаев, включенных в обзоры литературы [135–137].

Пероральный хемолиз

Пероральный хемолиз эффективен только при камнях из мочевой кислоты, но не камнях из натрия или аммония урата. Информацию по составу камня может дать ранее выполненный анализ. Кроме того, тип камня можно предположить по показателю pH мочи и данным обзорной урографии.

В основе лечения лежит подщелачивание мочи с помощью приема цитратных смесей или двууглекислого натрия. При проведении хемолиза следует отрегулировать уровень pH до 7,0–7,2. Хемолиз более эффективен при высоком уровне pH, но это повышает риск образования камней из кальция фосфата. Пациентам необходимо корректировать дозу подщелачивающих препаратов на основании самостоятельной оценки уровня pH мочи. К настоящему времени не опубликовано рандомизированных исследований по эффективности этой терапии, хотя ее используют в течение нескольких десятилетий. Rodman и соавт. [138] проанализировали принципы и представили рекомендации по клиническому применению, которые дополнены Becker и соавт. в 2007 г. [139]. Для оценки динамики хемолиза рентгеннегативных камней используют УЗИ, однако в некоторых случаях требуется повторить КТ без контраста [138, 139].

В случае обструкции мочевыводящих путей камнем из мочевой кислоты показан пероральный хемолиз в сочетании с дренированием мочевыводящих путей [140]. По данным рандомизированных исследований, комбинация подщелачивания и приема тамсулозина позволяет получить максимальную частоту удаления камней дистального отдела мочеточника размером > 5 мм [140].

3.4.4.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по хемолизу

Резюме по данным литературы	**УД**
Ирригационный хемолиз имеет ограниченное клиническое применение для растворения струвитных камней	3
Для растворения камней из мочевой кислоты используют пероральные препараты, повышающие pH мочи > 7,0	3
При камнях из мочевой кислоты, вызывающих обструкцию, комбинация перорального хемолиза и тамсулозина более эффективна, чем монотерапия каждым из препаратов, особенно при камнях размером > 8 мм	1b

Рекомендации	**СР**
Необходимо объяснить пациенту, как корректировать дозу препарата с учетом уровня pH мочи, на который непосредственно влияет ощелачивающий препарат	Сильная
Следует проводить тщательное наблюдение рентгеннегативных камней во время/после терапии	Сильная
При (крупных) камнях мочеточника эффективна комбинация перорального хемолиза и тамсулозина (если не показано хирургическое лечение)	Слабая

3.4.5. Дистанционная литотрипсия

Эффективность дистанционной ударно-волновой литотрипсии (ДУВЛ) зависит от литотриптера и следующих факторов:

- размера, локализации (в мочеточнике, лоханке или чашке) и структуры (твердости) конкремента (см. раздел 3.4.9.3);
- особенностей телосложения пациента (раздел 3.4.10.3);
- особенностей проведения ДУВЛ (использование передового опыта, см. ниже).

Каждый из этих факторов оказывает влияние на частоту повторных сеансов лечения и эффективность ДУВЛ.

Передовой опыт ДУВЛ

Стентирование

Выполнение внутреннего стентирования во всех случаях перед ДУВЛ не приводит к повышению частоты полного удаления камней и не снижает количество дополнительных вмешательств. Тем не менее стентирование снижает частоту образования «каменной дорожки» [141–144].

Кардиостимулятор

Пациентам с кардиостимулятором можно выполнять ДУВЛ при условии соблюдения технических мер предосторожности. Особенно внимательного подхода требуют пациенты с имплантированным дефибриллятором-кардиовертером (во время дробления необходимо перепрограммировать режим стимуляции). При использовании литотриптеров нового поколения в этом нет необходимости [146].

Частота ударной волны

Снижение частоты ударной волны со 120 до 60–90 ударных волн в минуту позволяет увеличить эффективность ДУВЛ [146–154]. Кроме того, с повышением частоты ударной волны усиливается повреждение ткани [155–157].

Количество импульсов ударной волны, мощность и повторные сеансы ДУВЛ

Количество импульсов ударной волны, которые можно использовать за один сеанс, зависит от типа литотриптера и мощности ударной волны. По поводу максимально возможного количества импульсов ударной волны существуют разногласия [158].

Использование низкой мощности в начале ДУВЛ и постепенное повышение мощности может вызвать вазоконстрикцию во время проведения ДУВЛ [155] и тем самым предотвратить повреждение почки [159–161]. Согласно результатам исследований на животных [162] и нескольких проспективных рандомизированных исследований [163], при таком подходе повышается частота полного удаления камней (96% и с 72%; $p < 0,05$), однако в ходе другого исследования при использовании схемы повышения мощности не наблюдалось различий в эффективности дробления и частоте осложнений [164].

В литературе нет убедительных данных насчет продолжительности интервалов между повторными сеансами ДУВЛ. Тем не менее клинический опыт говорит о возможности проведения повторных сеансов (при камнях в мочеточнике – в течение одного дня).

Улучшение акустической связи

Большое значение имеет хороший акустический контакт между головкой литотриптера и кожей пациента. Дефекты (пузырьки воздуха) в контактном геле отражают 99% ударных волн [165]. Чаще всего для улучшения акустической связи используют гель для УЗИ [166].

Контроль проведения процедуры

Результаты лечения зависят от врача, выполняющего процедуру; более эффективные результаты достигаются урологами с наибольшим опытом. Эффективность ДУВЛ можно повысить при использовании методов визуализации для контроля во время процедуры [167].

Обезболивание

Во время процедуры необходимо обеспечить адекватное обезболивание, чтобы ограничить движение пациента и дыхательную экскурсию [168–171].

Антибактериальная профилактика

Перед ДУВЛ не рекомендуется стандартная профилактика. Ее следует назначать пациентам с недавно установленным стентом и с высокой вероятностью инфицирования (например, постоянный катетер, нефростома, инфекционные камни) [64, 172, 173].

ЛКТ после ДУВЛ

Несмотря на противоречивые результаты, в большинстве рандомизированных исследований и ряде метаанализов показано, что ЛКТ после ДУВЛ при камнях в мочеточнике или почках позволяет ускорить отхождение и увеличить частоту полного удаления камней, а также снизить необходимость дополнительного обезболивания [174–182].

Осложнения ДУВЛ

По сравнению с ЧНЛТ и УРС ДУВЛ имеет более низкую частоту осложнений [186, 187] (табл. 3.5).

Таблица 3.5. Осложнения ДУВЛ [188–202]

Осложнения			**Частота, %**	**Литература**
Связанные с фрагментами камней	«Каменная дорожка»		4–7	[200–202]
	Рост резидуальных фрагментов		21–59	[189, 190]
	Почечная колика		2–4	[191]
Инфекционные	Бактериурия при неинфекционных камнях		7,7–23	[189, 192]
	Сепсис		1–2,7	[189, 192]
Повреждение тканей	Почки	Гематома с клиническими проявлениями	<1	[193]
		Гематома бессимптомная	4–19	[193]
	Сердечно-сосудистая система	Аритмия	11–59	[189, 194]
		Серьезные кардиальные осложнения	Описания отдельных клинических случаев	[189, 194]
	ЖКТ	Перфорация кишечника	Описания отдельных клинических случаев	[195–197]
			Описания отдельных клинических случаев	[188, 197–199]

Остается неясной связь ДУВЛ с артериальной гипертензией и сахарным диабетом. Опубликованные данные противоречивы, но в литературе отсутствуют данные о том, что ДУВЛ вызывает отдаленные нежелательные явления [203, 209].

3.4.5.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по ДЛТ

Данные литературы	**УД**
Постепенное повышение мощности препятствует повреждению почки	1b
Клинический опыт свидетельствует о возможности проведения повторных сеансов ДЛТ (при камнях в мочеточнике – в течение одного дня).	4
Оптимальная частота ударной волны – 1,0–1,5 Гц	1a
Важное значение имеет улучшение акустической связи между головкой литотриптера и кожей пациента	2
Тщательный интраоперационный контроль положения камня повышает эффективность дробления	2a
Необходимо обеспечить адекватное обезболивание для ограничения вызванных болью движений и избыточной дыхательной экскурсии	1a
Антибактериальная профилактика рекомендуется при наличии внутреннего стента, инфекционных камнях или бактериурии	1a

Рекомендации	**СР**
Необходимо обеспечить правильное использование контактного геля, так как от этого непосредственно зависит эффективность проникновения ударной волны.	Сильная
Проводите дробление под тщательным рентгеноскопическим и/или ультразвуковым контролем	Сильная
Используйте адекватное обезболивание, поскольку оно повышает эффективность дробления, предупреждая вызванные болью движения пациента и увеличение дыхательной экскурсии	Сильная
При инфекционных камнях или бактериурии антибактериальную терапию следует начинать перед ДЛТ	Сильная

3.4.6. Уретероскопия (ретроградная и антеградная)

В настоящее время стандартом для уретерореноскопов считается размер дистальной части < 8 Ch. Ригидную УРС можно проводить при камнях любого отдела мочеточника [203]. Технические усовершенствования, а также появление цифровых эндоскопов способствует более частому применению гибких уретерореноскопов в мочеточнике [210].

В отдельных случаях, например, при крупных (> 15 мм) вколоченных камнях проксимального отдела мочеточника и наличии гидронефроза [211–213], а также если невозможен ретроградный доступ в мочеточник [213–217], показано чрескожное антеградное удаление.

Уретерореноскопия при камнях почки (ретроградная интраренальная хирургия (РИРХ))

Технические усовершенствования, включая появление миниатюрных эндоскопов, улучшение активного поворотного механизма, качества визуализации и инструментов и появление одноразовых инструментов, привели к тому, что УРС стала чаще проводиться при камнях почки и мочеточника. Основной прогресс достигнут при РИРХ. В систематическом обзоре, в котором оценивали лечение камней почки размером > 2 см, кумулятивная частота полного удаления камня составила 91%. В среднем проводилось 1,45 вмешательства на пациента. Частота осложнений по шкале Clavien III степени и выше составила 4,5% [210, 218, 219]. Цифровые эндоскопы позволяют сократить время операции благодаря высокому качеству изображения [218].

Камни, которые нельзя удалить целиком, необходимо фрагментировать. В случаях, когда трудно проводить дробление камня нижней чашки, его можно переместить в более доступную чашку [220].

Передовой клинический опыт проведения УРС

Доступ к верхним отделам мочевых путей

Как правило, операция проводится под общей анестезией, хотя возможно использование и местной или регионарной анестезии. При камнях дистального отдела мочеточника у женщин можно использовать внутривенную седацию [221].

В случае крупных вколоченных камней в проксимальном отделе мочеточника возможно выполнение антеградной УРС [211–213, 222].

Безопасность

В операционной должна быть рентгеноскопическая аппаратура. Настоятельно рекомендуется устанавливать страховую струну-проводник, хотя, по результатам ряда исследований, УРС можно выполнять и без нее [223–225]. При необходимости расширения можно использовать баллонные и пластиковые дилататоры.

Перед введением гибкого уретероскопа можно выполнить ригидную УРС для визуальной дилатации. При отсутствии доступа в мочеточник альтернативой служит установка двойного J-стента с последующим проведением УРС через 7–14 дней [226]. Симультанная билатеральная УРС дает сопоставимые показатели полного удаления камня, но при этом немного повышается общая частота осложнений (преимущественно легкой степени, I и II по Clavien) [227, 228].

Мочеточниковые кожухи

Кожухи с гидрофильным покрытием для доступа в мочеточник, которые имеют различные размеры (обычно с внутренним диаметром 9 Ch и выше), можно вводить по струне-проводнику и устанавливать их конец в проксимальном отделе мочеточника.

Кожухи обеспечивают свободный многократный доступ в проксимальный отдел мочеточника и почку и значительно облегчают проведение УРС. Мочеточниковые кожухи обеспечивают постоянный отток ирригационной жидкости, что позволяет улучшить качество изображения, поддерживать низкое внутрипочечное давление и сократить время операции [229, 230].

Установка кожуха может привести к повреждению мочеточника, хотя риск ниже при предварительном стентировании [231]. В литературе нет данных по отдаленным осложнениям [231, 232]. Хотя в более крупных когортных исследованиях не показано различий в частоте полного удаления камня и повреждении мочеточника, установка кожуха снижает риск послеоперационных воспалительных осложнений [233]. Использование кожуха зависит от предпочтений хирурга.

Удаление камней

Цель эндоурологической операции заключается в полном удалении камней. Стратегию «раздробить и уйти» («dust and go») можно применять только при крупных камнях почки [234].

Камни можно извлекать с помощью эндоскопических щипцов или корзинок. При гибкой УРС можно применять только корзинки из нитинола [235].

Контактная литотрипсия

Наиболее эффективным методом литотрипсии считается гольмиевая система (Ho: YAG), которая стала «золотым стандартом» как для ригидной, так и для гибкой УРС (см. раздел 3.4.6), поскольку она эффективна при любом типе камня [236, 237]. Пневматические и ультразвуковые литотриптеры имеют высокую эффективность при ригидной УРС [238, 239].

Однако частой проблемой остается миграция камня в почку, для профилактики которой можно установить специальные инструменты проксимальнее камня [240]. ЛКТ после литотрипсии гольмиевым лазером (Ho: YAG) повышает частоту полного удаления камня и уменьшает риск почечной колики [241].

Стентирование до и после УРС

В настоящее время стентирование перед УРС необязательно. Предварительное стентирование облегчает проведение УРС, повышает показатели полного удаления камней и снижает частоту осложнений [242, 243].

В рандомизированных проспективных исследованиях показано, что обязательное стентирование после неосложненной УРС (с полным удалением камней) не требуется; стентирование повышает травматичность вмешательства [244–247]. Вместо стента можно устанавливать мочеточниковый катетер на небольшое время (один день), с аналогичными результатами [248].

Стент следует устанавливать пациентам с повышенным риском развития осложнений (травме мочеточника, резидуальных фрагментах, кровотечении, перфорации, ИМВП и беременности) и во всех сомнительных случаях, чтобы избежать стрессовых неотложных ситуаций. Оптимальная длительность стентирования неизвестна. Большинство урологов предпочитают устанавливать его после УРС на одну-две недели. α-блокаторы уменьшают неприятную симптоматику, связанную со стентированием, и улучшают его переносимость [249, 250].

ЛКТ после УРС
ЛКТ после литотрипсии гольмиевым лазером (Ho: YAG) повышает частоту полного удаления камня и уменьшает риск почечной колики [241].

Осложнения УРС
Общая частота осложнений после УРС составляет 9–25% [203, 251, 252]. Как правило, это незначительные осложнения, не требующие дополнительного вмешательства. Отрыв мочеточника и стриктуры встречается крайне редко (< 1%). Наиболее важным фактором риска осложнений считаются предшествующие перфорации.

3.4.6.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по ретроградной и антеградной УРС, РИРХ

Резюме по данным литературы	**УД**
После неосложненной УРС стентирование необязательно	1a
Предварительное стентирование улучшает результаты УРС (особенно при камнях почки)	1b
α-блокаторы уменьшают выраженность симптомов, связанных со стентом, и риск развития колики	1a
ЛКТ после контактной литотрипсии гольмиевым лазером ускоряет самостоятельное отхождение фрагментов и снижает вероятность почечной колики	1b
При гибкой УРС наиболее эффективна литотрипсия гольмиевым лазером (Ho:YAG)	2a
При контактной литотрипсии с использованием ригидного уретероскопа баллистические и ультразвуковые литотриптеры обладают высокой эффективностью	2a
ЛКТ после контактной литотрипсии гольмиевым лазером повышает вероятность полного удаления камня и снижает вероятность почечной колики	1b
Чрескожное антеградное удаление проксимальных камней мочеточника или лапароскопическая уретеролитотомия в отдельных случаях выглядят приемлемыми альтернативами ретроградной УРС	1a

Рекомендации	**СР**
При УРС (гибкой) необходимо использовать литотрипсию гольмиевым лазером (Ho:YAG)	Сильная
Извлечение камней проводится только при прямой эндоскопической визуализации камня	Сильная
После неосложненной УРС стентирование необязательно	Сильная
Предварительное стентирование улучшает результаты УРС (особенно при камнях почки)	Сильная
ЛКТ показана пациентам со стент-зависимыми симптомами и после контактной литотрипсии гольмиевым лазером для улучшения самостоятельного отхождения фрагментов	Сильная
Чрескожное антеградное удаление камней в мочеточнике проводится в случаях, когда проведение ДЛТ не показано или оказалось неэффективным, а также если невозможно осуществить ретроградный доступ	Сильная
Гибкая УРС показана при невозможности выполнить чрескожную нефролитотрипсию или ДЛТ (даже при камнях размером > 2 см). Однако в этом случае выше риск дополнительных вмешательств и установки стента. При сложных камнях возможной альтернативой являются открытые или лапароскопические вмешательства	Сильная

3.4.7. Чрескожная нефролитотрипсия
В настоящее время чрескожная нефролитотрипсия (ЧНЛТ) остается стандартом лечения крупных камней почки. Доступны различные ригидные и гибкие нефроскопы, и выбор преимущественно зависит от предпочтений хирурга. Стандартный размер доступа составляет 24–30 Ch. Кожухи меньшего размера (< 18 Ch) были разработаны для детей, однако их применение у взрослых становится все более популярным [253].

Противопоказания
Пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, необходимо тщательно наблюдать как перед операцией, так и после нее. Перед ЧНЛТ следует отменить антикоагулянты [254].

К другим важным противопоказаниям относятся:

- нелеченая ИМВП;
- опухоль на предполагаемом пути доступа к камню;
- потенциально злокачественная опухоль почки;
- беременность (см. раздел 3.4.14.1).

Передовой опыт

Контактная литотрипсия

Существует несколько методов контактного дробления камней. При проведении ЧНЛТ, как правило, используются ультразвуковые или пневматические литотриптеры. При работе инструментами меньшего калибра лазерная литотрипсия связана с более низким риском миграции камней, чем пневматическая литотрипсия [255]. Гибкие эндоскопы требуют сгибания лазерного волокна дробления, и стандартом считается гольмиевый лазер, как и для УРС.

Предоперационная визуализация

Описание различных методов визуализации приведено в разделе 3.3.1. Что касается ЧНЛТ, УЗИ или КТ почки и окружающих структур дают информацию об органах, расположенных на предполагаемом пути доступа к ЧЛС (например, селезенке, печени, толстом кишечнике, плевре, легком).

Положение пациента

Оба положения, на животе и на спине, одинаково безопасны. Хотя положение на спине имеет ряд преимуществ, оно зависит от наличия соответствующего оборудования для обеспечения правильного положения пациента, например рентгеновского аппарата и операционного стола. В большинстве исследований не показано превосходства положения на спине в отношении времени операции. Положение на животе дает больше вариантов для пункции и является предпочтительным при осуществлении доступа в верхнюю чашку или нескольких доступах [256, 257]. С другой стороны, в положении на спине можно одновременно осуществить ретроградный доступ к чашечно-лоханочной системе, используя гибкий уретероскоп [258, 259].

Пункция

Хотя интраоперационно чаще всего применяется флюороскопия, (дополнительное) использование УЗИ снижает лучевую нагрузку [260, 261].

Выполнение КТ до операции или УЗИ во время пункции позволяет визуализировать ткань между кожей и почкой и снизить частоту повреждения толстой кишки. Пункцию чашки можно провести под прямым эндоскопическим контролем с помощью гибкого уретерореноскопа [259, 261, 262].

Бужирование нефростомического хода

Расширение чрескожного доступа осуществляется с помощью металлических телескопических бужей, одиночных (пошаговых) дилататоров или баллонного дилататора. Хотя в исследованиях показано, что одноэтапная дилатация нефростомического хода не уступает по эффективности другим методам, различия в результатах скорее связаны с опытом хирурга, чем с используемой техникой [263].

Выбор инструментов

Рабочая группа по мочекаменной болезни провела систематический обзор для оценки результатов ЧНЛТ при лечении камней почки с использованием инструментов меньшего размера (< 22 Fr, миниЧНЛТ) [253]. Показатели полного удаления камня для мини- и стандартной ЧНЛТ оказались сопоставимы. МиниЧНЛТ связана с более низкой кровопотерей, но при этом требует больше времени. Другие осложнения не зависят от размера инструментов. Следует отметить низкое качество данных, полученных преимущественно из небольших исследований, большинство из которых включало одну группу и представляло собой серию случаев. Только два исследования были рандомизированными. Кроме того, в работах отличались размеры инструментов и характеристики камней почки. По этой причине имеется высокий риск погрешности и искажающих факторов.

Нефростомия и стентирование

Решение о том, устанавливать или нет нефростому в конце операции, зависит от нескольких факторов, среди которых:

- наличие резидуальных камней;
- вероятность повторной нефроскопии в ближайшем периоде (second-look);
- значительная интраоперационная кровопотеря;
- мочевой затек;
- обструкция мочеточника;
- возможное сохранение бактериурии при «инфекционных» камнях;
- единственная почка;
- геморрагический диатез;
- планируемый чрескожный хемолиз.

Установка нефростомы небольшого размера сопровождается менее выраженной болью в послеоперационном периоде [253, 264, 265]. Бездренажная ЧНЛТ (tubeless) выполняется без установки нефростомы. Если не устанавливается ни нефростома, ни мочеточниковый стент, такую операцию называют полностью бездренажной (totally tubeless) [266]. Выполнение полностью бездренажной ЧНЛТ в несложных случаях позволяет сократить время пребывания больного в стационаре и не имеет недостатков [267].

Осложнения ЧНЛТ

В систематическом обзоре, включавшем почти 12 000 пациентов, показано, что частота фебрильной температуры составляет 10,8%, переливания крови – 7%, торакальных осложнений – 1,5%, сепсиса – 0,5%, повреждения висцеральных органов – 0,4%, эмболизации – 0,4%, образования уриномы – 0,2% и летального исхода – 0,05% [268].

Лихорадка в послеоперационном периоде может возникать даже при стерильном предоперационном посеве мочи и антибактериальной профилактике, поскольку источником инфекции могут быть сами камни. Выполнение интраоперационного посева камня помогает в послеоперационном выборе антибиотика [269]. Давление ирригационной жидкости во время операции менее 30 мм рт. ст. и адекватное послеоперационное дренирование мочевыводящих путей служат важными факторами профилактики послеоперационного сепсиса [270]. Кровотечение после ЧНЛТ можно остановить с помощью непродолжительного пережатия нефростомы. В случае тяжелого кровотечения может потребоваться суперселективная эмболизация артериального сосуда.

3.4.7.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по эндоурологическим методам удаления камней почки

Резюме по данным литературы	**УД**
Визуализация почки по УЗИ или КТ дает информацию по смежным органам, располагающимся на пути планируемого чрескожного доступа (например, селезенке, печени, толстом кишечнике, плевре и легких)	1a
ЧНЛТ в положении на животе и спине обладает сопоставимой эффективностью, без преимуществ во времени операции или частоте полного удаления камня	1a
МиниЧНЛТ связана с более низкой кровопотерей, но при этом занимает больше времени. При этом отсутствуют различия в частоте полного удаления камня или других осложнений	1a
В неосложненных случаях полностью бездренажная (totally tubeless – без нефростомы и мочеточникового стента) ЧНЛТ позволяет уменьшить длительность госпитализации без увеличения частоты осложнений	1a

Рекомендации	**СР**
Используйте методы визуализации, включая контрастирование, если возможно, или ретроградное исследование перед началом операции, для оценки полной информации о камне, анатомических особенностей ЧЛС и обеспечения безопасного доступа к камню в почке	Сильная
В несложных случаях показана бездренажная (tubeless – без нефростомы) или полностью бездренажная (totally tubeless – без нефростомы и мочеточникового стента) ЧНЛТ	Сильная

3.4.8. Общие рекомендации и меры предосторожности при удалении камней

3.4.8.1. Антибактериальная терапия

Перед планированием удаления камня всегда необходимо устранить ИМВП. Пациентам с клинически значимой инфекцией и обструкцией перед активным лечением проводится дренирование в течение нескольких дней посредством стентирования или нефростомии. Перед планированием лечения необходимо выполнить посев или микроскопическое исследование мочи [271].

Периоперативная антибактериальная профилактика

В литературе отсутствуют убедительные данные по риску инфекции после УРС или ЧНЛТ [272]. При анализе крупной базы данных пациентов, которым проводилась ЧНЛТ, показано, при отрицательном результате посева мочи антибактериальная профилактика статистически значимо снижает риск фебрильной температуры и других осложнений в послеоперационном периоде [273]. Для профилактики достаточно одной дозы препарата [274].

Рекомендации	**СР**
Перед планированием лечения необходимо выполнить посев или микроскопическое исследование мочи	Сильная
Перед удалением камня необходимо исключить или устранить ИМВП	Сильная
Предлагайте периоперационную антибактериальную профилактику всем пациентам, которым проводится эндоурологическое лечение	Сильная

3.4.8.2. Антитромботическая терапия и лечение мочекаменной болезни

Пациентов с геморрагическим диатезом или больных, получающих антитромботическую терапию, необходимо направить к терапевту для проведения лечения перед планированием и во время удаления камня [275–279]. При неконтролируемой коагулопатии следующие методы связаны с более высоким риском кровотечения или перинефральной гематомы (для вмешательства высокого риска):

- ДУВЛ (отношение риска гематомы до 4,2 на фоне антикоагулянтов/титромботических препаратов) [280–282]);
- ЧНЛТ;
- ЧН;
- лапароскопические операции;
- открытые операции [275].

После коррекции коагулопатии ДУВЛ представляется эффективным и безопасным методом [283-287]. В случае неконтролируемого геморрагического диатеза или продолжения антитромботической терапии УРС, в отличие от ДУВЛ и ЧНЛТ, является альтернативным подходом, поскольку имеет более низкую травматичность [288–290]. Несмотря на отмену антиагрегантов, по стандартизированному протоколу после ЧНЛТ описана стойкая гематурия по нефростоме [291]. В литературе представлены только данные о превосходстве гибкой УРС при лечении камней проксимального отдела мочеточника [292, 293].

Таблица 3.6. Стратификация по риску кровотечения [277–279, 294]

Операции с низким риском кровотечения	Цистоскопия Гибкая цистоскопия Катетеризация мочеточника Удаление стента мочеточника УРС
Операции с высоким риском кровотечения	ДУВЛ ЧН ЧНЛТ

Таблица 3.7. Коррекция антитромботической терапии при удалении камней [277–279]
(совместно с кардиологом/терапевтом взвесить риски и преимущества прекращения терапии или откладывания планового хирургического вмешательства)

	Риск кровотечения	**Риск тромбоэмболии**		
		Низкий риск	**Промежуточный риск**	**Высокий риск**
Варфарин Дабигатран Ривароксабан Апиксабан	Методы лечения низкого риска	Можно продолжить	«Bridge-терапия»	«Bridge-терапия»
	Методы лечения высокого риска	Можно временно отменить на определенный интервал. Настоятельно рекомендуется «bridge-терапия»	«Bridge-терапия»	«Bridge-терапия»
Аспирин	Методы лечения низкого риска	Продолжить	Продолжить	Элективное лечение: отложить. Экстренное лечение: продолжить
	Методы лечения высокого риска	Отменить	Элективное лечение: отложить. Экстренное лечение: продолжить, если возможно	Элективное лечение: отложить. Экстренное лечение: продолжить
Производные тиенопиридина (ингибиторы рецептора P2Y12)	Методы лечения низкого риска	Отменить за 5 дней до вмешательства и продолжить через 24–72 часа с нагрузочной дозой	Продолжить	Элективное лечение: отложить. Экстренное лечение: продолжить
	Методы лечения высокого риска	Отменить за 5 дней до вмешательства и продолжить через 24–72 часа с нагрузочной дозой	Элективное лечение: отложить. Экстренное лечение: отменить за 5 дней до вмешательства и продолжить через 24–72 часа с нагрузочной дозой. «Bridge-терапия» – ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa, если отменяется аспирин	Элективное лечение: отложить. Экстренное лечение: отменить за 5 дней до вмешательства и продолжить через 24–72 часа с нагрузочной дозой. «Bridge-терапия» – ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa

3.4.8.2.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по антитромботической терапии и лечению мочекаменной болезни

Резюме по данным литературы	**УД**
При бессимптомных чашечных камнях пациентам с высоким риском тромбоэмболических осложнений показано активное наблюдение	4
У пациентов высокого риска необходимо совместно с терапевтом принять решение об отмене приема или переходе на антитромботическую терапию	3
Ретроградная УРС (гибкая) имеет более низкую травматичность при невозможности прекратить антитромботическую терапию	2a

Рекомендации	СР
При бессимптомных чашечных камнях пациентам с высоким риском тромбоэмболических осложнений показано активное наблюдение	Слабая
У пациентов высокого риска необходимо совместно с терапевтом принять решение об отмене приема или переходе на антитромботическую терапию	Сильная
При необходимости удаления камня и невозможности прекратить антитромботическую терапию рекомендуется проводить ретроградную уретерореноскопию (гибкую), поскольку она имеет более низкую травматичность	Сильная

3.4.8.3. Ожирение

Ожирение может быть фактором повышенного риска для анестезиологического пособия. Кроме того, при ожирении ниже эффективность ДУВЛ [295].

3.4.8.4. Состав камня

Особой твердостью отличаются камни, состоящие из брушита, кальция оксалата моногидрата или цистина. Они имеют высокую плотность на КТ без контраста [42, 296]. При крупном размере камней и неэффективности ДУВЛ можно проводить ЧНЛТ или УРС.

3.4.8.4.1. Рекомендации по составу камня

Рекомендации	СР
Перед выбором метода удаления камней следует принять во внимание их состав (учитывая анамнез, ранее выполненный анализ камней у данного пациента, плотность по шкале Хаунсфилда при КТ без контраста)	Сильная
Необходимо пытаться растворить рентгеннегативные камни (см. раздел 3.4.4)	Сильная

3.4.8.5. Противопоказания для хирургического лечения

Противопоказания к ДУВЛ

ДУВЛ имеет ряд противопоказаний, таких как:

- беременность, из-за возможного влияния ударной волны на плод [297];
- геморрагический диатез, который следует компенсировать не менее чем за 24 часа до и 48 часов после процедуры [298];
- нелеченая ИМВП;
- серьезные деформации опорно-двигательного аппарата и тяжелая степень ожирения, которые не позволяют точно навести ударную волну на камень;
- аневризма артерии, расположенная вблизи от камня [299];
- анатомическая обструкция мочевыводящих путей дистальнее камня.

Противопоказания к УРС

Кроме общих противопоказаний, например относящихся к общей анестезии или нелеченой ИМВП, УРС может проводиться всем пациентам без каких-либо особых ограничений.

Противопоказания к ЧНЛТ

Пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, необходимо тщательно наблюдать как перед операцией, так и после нее. Перед ЧНЛТ следует отменить антикоагулянты [290]. К другим важным противопоказаниям относятся:

- нелеченая ИМВП;
- опухоль на предполагаемом пути доступа к камню;
- потенциально злокачественная опухоль почки;
- беременность (см. раздел 3.4.14.1).

3.4.9. Специфические методы лечения камней мочеточника

3.4.9.1. Консервативное лечение/наблюдение

В настоящее время получено недостаточно данных о самостоятельном отхождении камней с учетом их размера [300]. Установлено, что 95% камней размером до 4 мм выходят самостоятельно в течение 40 дней [203].

На основании анализа доступных данных нельзя установить точный порог размера камня, при котором он может отойти самостоятельно; < 10 мм считается оптимальным показателем [203]. По этой причине рабочая группа не включила размер в эти рекомендации, но предложила ограничить размер «небольших» камней до 6 мм. Рабочая группа признает тот факт, что частота самостоятельного отхождения камня снижается с увеличением его размера и что существуют индивидуальные различия между пациентами.

По данным метаанализа трех рандомизированных исследований, у мужчин половая активность способствует отхождению камней мочеточника [301].

3.4.9.2. Фармакологическое лечение, литокинетическая терапия

ЛКТ следует назначать только в случае, если не показано активное удаление камня. ЛКТ необходимо прекращать при развитии осложнений (инфекция, некупируемая боль и нарушение функции почек). Комбинация подщелачивания и тамсулозина повышает вероятность самостоятельного отхождения камней из мочевой кислоты, расположенных в дистальном отделе мочеточника. Для подробной информации смотрите разделы 3.4.3 и 3.4.4.

3.4.9.3. Показания к активному удалению камней мочеточника [203, 300, 302]

Показания для активного удаления камней мочеточника включают:

- камни с низкой вероятностью самостоятельного отхождения;
- постоянную боль, несмотря на адекватное обезболивание;
- выраженную обструкцию;
- нарушение функции почек (почечная недостаточность, двусторонняя обструкция, единственная почка).

Общие рекомендации и меры предосторожности представлены в разделе 3.4.8.

3.4.9.4. Выбор метода активного удаления камней мочеточника

Общие показатели полного удаления камня мочеточника для УРС и ДУВЛ выглядят сравнимыми. Однако при более крупном размере камня после УРС раньше достигается полное удаление. Хотя УРС эффективна при камнях мочеточника, она связана с более высоким риском осложнений. В современную эру эндоурологии частота осложнений УРС значительно снизилась [303]. Показано, что УРС безопасна у пациентов с ожирением (ИМТ > 30 кг/м^2) со сравнимой эффективностью и частотой осложнений. При этом у пациентов с морбидным ожирением (ИМТ > 35 кг/м^2) частота осложнений в два раза выше [304].

Рабочая группа по мочекаменной болезни провела систематический обзор для оценки преимуществ и недостатков УРС по сравнению с ДУВЛ [305]. По сравнению с ДУВЛ УРС при камнях проксимального отдела мочеточника имеет более высокую частоту полного удаления камня через четыре недели, но различие переставало быть статистически значимым через три месяца. После УРС ниже частота повторного лечения и вторичных, но выше частота дополнительных вмешательств, осложнений и длительность госпитализации. В противовес более высоким показателям удаления камня для УРС, ДУВЛ обладает низкой травматичностью. В тех исследованиях, в которых оценивали осложнения по шкале Clavien–Dindo, их частота была ниже после ДУВЛ.

Ожирение может снижать эффективность ДЛТ и ЧНЛТ и влиять на тактику лечения.

Коагулопатии

Пациентам с нарушением свертываемости крови можно проводить УРС, с незначительным повышением частоты осложнений (см. также раздел 3.4.8.2) [290].

3.4.9.4.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по выбору метода активного удаления камней мочеточника

Резюме по данным литературы	**УД**
Наблюдение можно предлагать информированным пациентам, у которых отсутствуют осложнения (инфекция, некупируемая боль, нарушение функции почек)	1a
ЛКТ эффективна при камнях мочеточника, при которых допустимо консервативное лечение. Она наиболее эффективна при камнях дистального отдела мочеточника размером > 5 мм	1a

По сравнению с ДУВЛ УРС связана с более высоким показателем полного удаления камня при наблюдении в течение четырех недель, однако через три месяца после операции различие не имеет статистической значимости, по данным включенных в обзор исследований	1a
УРС связана с более низким показателем повторной операции и необходимостью перехода к другим методам, но чаще требует дополнительных вмешательств, имеет более высокие показатели осложнений и требует более длительной госпитализации	1a
При морбидном ожирении эффективность УРС выше, чем ДУВЛ	2b

Рекомендации	**СР**
Для пациентов с впервые диагностированным небольшим* камнем в мочеточнике при отсутствии показаний к активному удалению камня (см. раздел 3.4.9.3) возможным методом является динамическое наблюдение с периодическим обследованием	Сильная
α-блокаторы рекомендуются в качестве одного из вариантов ЛКТ при камнях (дистального отдела) мочеточника размером > 5 мм	Сильная
Пациентов следует информировать о том, что УРС связана с более высокой вероятностью полного удаления камней за одну операцию	Сильная
Пациентов следует информировать о том, что УРС связана с более высоким риском осложнений, чем ДУВЛ	Сильная
При морбидном ожирении УРС является первой линией лечения камней мочеточника (и почки)	Сильная

** См. данные стратификации [203].*

Рис. 3.4.1. Алгоритм лечения камней мочеточника (если показано активное удаление камня)

3.4.10. Специфическое лечение камней почки

Естественное течение небольших, бессимптомных камней, которые не вызывают обструкцию, и риск прогрессирования остаются неясными. В настоящее время не достигнуто консенсуса по длительности наблюдения, времени и типу лечения. Доступные варианты включают наблюдение, хемолиз и активное удаление камня.

3.4.10.1. Консервативное лечение (наблюдение)

Наблюдение за пациентами с камнями в почках, особенно при их локализации в чашках, зависит от естественного течения заболевания (раздел 3.4.10.3). Представленные рекомендации не имеют убедительной доказательной базы. В проспективном исследовании получены данные в поддержку ежегодного наблюдения бессимптомных камней нижней чашечки размером ≤ 10 мм. При выявлении роста камня необходимо уменьшить интервал между обследованием. При увеличении размера камня > 5 мм рекомендуется активное лечение [306].

3.4.10.2. Фармакологическое лечение камней почки

Медикаментозное растворение эффективно только при камнях из мочевой кислоты, но для определения типа лечения требуется информация по составу камня (см. разделы 3.4.4. и 3.4.8.4).

3.4.10.3. Показания к активному удалению камней почек

- рост камня;
- камни у пациентов с высоким риском камнеобразования;
- обструкция, вызванная камнями;
- инфекция;
- симптоматические камни (боль, гематурия) [307];
- камни размером > 15 мм;
- камни размером < 15 мм, если наблюдение не является предпочтительной тактикой;
- выбор пациента;
- сопутствующие заболевания;
- социальное положение (профессия или путешествия);
- выбор пациента.

Риск клинического проявления или необходимости в лечении составляет около 10–25% в год, что соответствует суммарной пятилетней вероятности на уровне 48,5% [306, 308, 309]. В ходе проспективного рандомизированного исследования с наблюдением > 2 лет не обнаружено различий между ДУВЛ и наблюдением при бессимптомных камнях чашек < 15 мм по частоте полного удаления камней, симптомам, необходимости дополнительного лечения, качеству жизни, функции почек и показателям госпитализации [310]. Хотя некоторые авторы рекомендуют профилактическое лечение таких камней для профилактики почечной колики, гематурии, инфекции и роста камня, в литературе представлены противоречивые данные [309, 311, 312]. При периоде наблюдения почти 5 лет после ДУВЛ в двух исследованиях показано, что до 25% больных с небольшими резидуальными фрагментами требуется лечение [190, 113]. Хотя вопрос о необходимости лечения камней чашки остается открытым, показаниями к лечению служат рост камня, появление обструкции, присоединение инфекции и острая и/или хроническая боль [307, 314, 315].

3.4.10.4. Выбор метода активного удаления камней почки

Общие рекомендации и меры предосторожности представлены в разделе 3.4.8.

3.4.10.4.1. Камни в почечной лоханке или верхних/средних чашках

При камнях почек можно проводить ДУВЛ, ЧНЛТ или РИРХ. Хотя эффективность ЧНЛТ практически не зависит от размера камней, при ДУВЛ и УРС она обратно пропорциональна размеру камней [316–319]. ДУВЛ дает высокие показатели полного удаления камней при размере < 20 мм, кроме локализации в нижней чашке [318, 320, 321]. Эндоурологические вмешательства являются альтернативным методом, поскольку снижают необходимость повторного лечения и требуют меньше времени для полного удаления камня. При более крупных камнях (> 20 мм) лечение следует начинать с ЧНЛТ, поскольку ДУВЛ в таких случаях зачастую требует многократных сеансов и сопряжена с риском обструкции мочеточника (колика, «каменная дорожка»), что требует дополнительных вмешательств (рис. 3.4.2) [186]. В настоящее время не рекомендуется проводить РИРХ в качестве терапии первой линии при камнях размером > 20 мм в неосложненных случаях, поскольку потребуется многоэтапное лечение [322–324]. Однако она может быть методом первой линии, если нельзя провести ЧНЛТ или она противопоказана.

3.4.10.4.2. Камни в чашках нижнего полюса

При локализации камня в нижних чашках после ДУВЛ отмечается более низкая частота полного удаления камней, чем при других локализациях. Хотя при этом эффективность дезинтеграции камней не уменьшается, фрагменты часто остаются в чашке и приводят к повторному камнеобразованию. При локализации камней в нижних чашках частота полного удаления камней после ДУВЛ составляет 25–95%. В связи с этим высказываются мнения о предпочтительном применении эндоскопических операций при такой локализации камней, даже при размере до 1 см [186, 316, 317, 319, 320, 324–332].

Факторы, снижающие эффективность ДУВЛ [327, 333–337]:

- острый угол между шейкой чашки и лоханкой;
- длинная чашка;
- большое расстояние от кожи до камня;
- узкая шейка чашки;
- камни, резистентные к ДЛТ (состоящие из моногидрата оксалата кальция, брушита, цистина).

Другие анатомические параметры пока не установлены. Дополнительные методы, такие как инверсия, вибрация или гидратация, повышают вероятность отхождения фрагментов (см. раздел 3.4.5 «Дистанционная литотрипсия») [184, 338].

При наличии прогностических факторов неэффективности ДУВЛ, возможно, целесообразно проводить ЧНЛТ и РИРХ даже при камнях меньшего размера [325]. РИРХ имеет сопоставимую

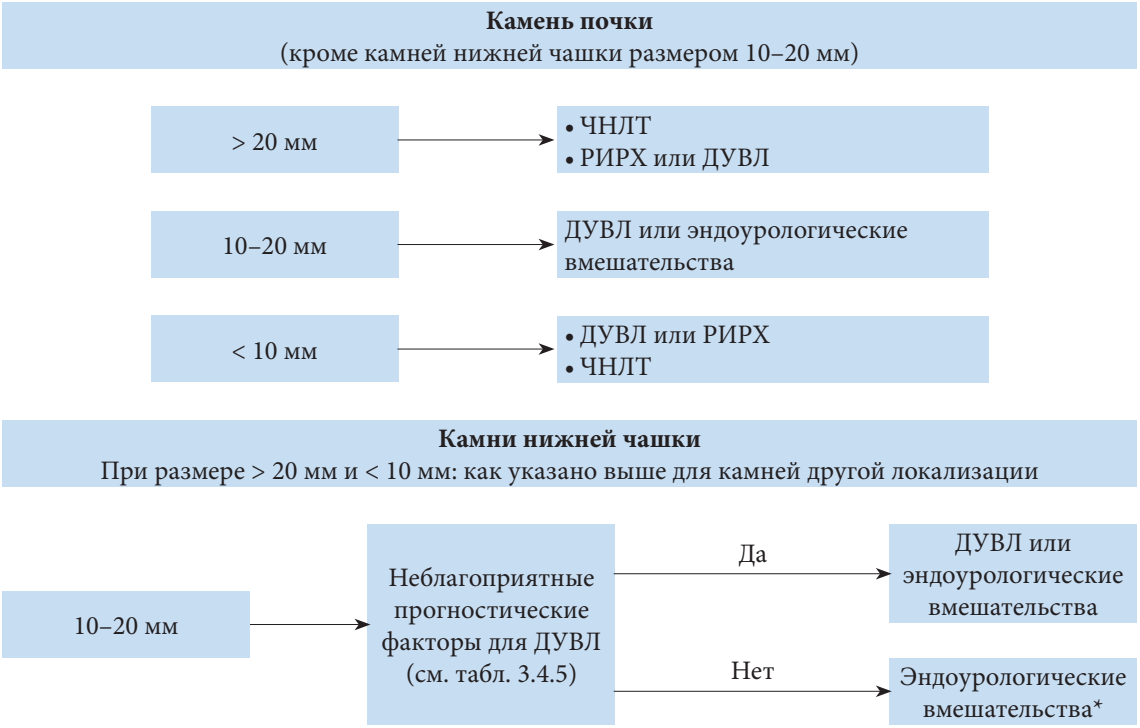
эффективность с ДУВЛ [186, 317, 320, 339]. В недавно опубликованных исследованиях показано превосходство РИРХ над ДУВЛ по частоте полного удаления камней, хотя метод более инвазивный. В зависимости от опыта хирурга РИРХ позволяет удалять камни размером до 3 см [219, 340–342]. В таких случаях часто требуется этапное лечение.

При сложных камнях альтернативными вариантами служат открытые или лапароскопические операции (см. соответствующие главы).

3.4.10.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению камней почки

Резюме по данным литературы	**УД**
Остается спорным вопрос о том, следует ли проводить лечение при бессимптомном камне в чашке, размеры которого не меняются в течение 6 месяцев, или достаточно ежегодного обследования	4
Хотя вопрос о необходимости лечения камней чашки остается открытым, показаниями к лечению служат рост камня, появление обструкции, присоединение инфекции и острая и/или хроническая боль	3
При камнях размером > 2 см методом первой линии является ЧНЛТ	1a

Рекомендации	**СР**
Если не проводится лечение камня почки, необходимо проводить периодическое наблюдение за симптомами и состоянием камня (первый раз через 6 месяцев, далее ежегодно) с применением УЗИ, обзорной рентгенографии или КТ	Сильная
Показания к активному лечению включают рост камня, появление обструкции, присоединение инфекции и острую и/или хроническую боль	Слабая
При выборе метода удаления камней следует учитывать возможный состав (данные анамнеза, ранее выполненный анализ камней у данного пациента, плотность по шкале Хаунсфилда при КТ без контраста). ДУВЛ менее эффективна при плотности камня > 1000 HU и высокой однородности на КТ без контраста	Сильная
При камнях размером > 2 см методом первой линии является ЧНЛТ	Сильная
Если ЧНЛТ нельзя выполнить, при камнях размером > 2 см проводится гибкая УРС или ДУВЛ. В этом случае чаще требуются повторные вмешательства и установка стента	Сильная
При локализации камней в нижней чашке рекомендуется выполнять ЧНЛТ или РИРХ, даже если размер камня не превышает 1 см, поскольку эффективность ДУВЛ в таких случаях ограничена (в зависимости от благоприятных и неблагоприятных факторов)	Сильная



** Термин «эндоурологические вмешательства» включает все варианты ЧНЛТ и УРС.*

Рис. 3.4.2. Алгоритм лечения камней почки (если показано активное лечение)

3.4.11. Открытые и лапароскопические операции

Совершенствование ДУВЛ и эндоурологических операций (УРС и ЧНЛТ) привело к значительному уменьшению показаний для открытых или лапароскопических операций [343–348]. Общепринято, что при наиболее сложных камнях, включая коралловидные камни, полностью или частично заполняющие ЧЛС, в качестве терапии первой линии следует выполнять ЧНЛТ. Кроме того, в качестве альтернативы может выступать комбинация ЧНЛТ и РИРХ. Тем не менее, если разумное количество чрескожных операций не даст положительного результата или если многократные эндоурологические операции оказались неэффективными, целесообразно выполнение открытой или лапароскопической операции [349–355].

Удалению камней лапароскопическим доступом посвящено мало исследований. Как правило, эти операции проводят в особых случаях. При наличии соответствующего опыта можно проводить лапароскопическую уретеролитотомию в случае крупных камней проксимального отдела мочеточника в качестве альтернативы УРС или ДУВЛ [356, 357]. Эти более инвазивные операции более эффективны и реже требуют повторного вмешательства [211, 212, 222, 358]. В систематическом обзоре не выявлено различий по частоте осложнений после лапароскопической уретеролитотомии в зависимости от стентирования мочеточника [358]. В ряде исследований с небольшим числом пациентов описано проведение робот-ассистированных операций при МКБ [359]. Открытые операции должны быть методом последнего выбора, если рассмотрены все другие варианты лечения.

3.4.11.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лапароскопическим и открытым операциям

Рекомендации	**СР**
Лапароскопическую или открытую операцию по поводу камней проводят в редких случаях, когда ДУВЛ, ретроградная или антеградная УРС либо оказались неэффективны, либо имеют низкие шансы на успех	Сильная

3.4.12. «Каменная дорожка»

«Каменной дорожкой» называется скопление фрагментов камней в мочеточнике, которое не отходит в течение определенного времени и препятствует пассажу мочи [360]. «Каменная дорожка» отмечается в 4–7% случаев ДУВЛ [200], а основным прогностическим фактором ее образования служит размер камней [361].

Основная опасность «каменной дорожки» заключается в обструкции мочеточника, которая бывает бессимптомной в 23% случаев. Результаты метаанализа, включающего 8 рандомизированных исследований (n = 876), свидетельствуют об эффективности стентирования перед ДУВЛ в отношении риска образования «каменной дорожки», хотя оно не влияет на частоту полного удаления камня или дополнительных вмешательств [142].

Если «каменная дорожка» не вызывает симптомов, начинать лечение следует консервативными методами. ЛКТ значительно улучшает отхождение камней и уменьшает необходимость в эндоскопической операции [362, 363]. Уретероскопия и ДУВЛ эффективны в лечении «каменной дорожки» [202, 364]. При ИМВП или фебрильной температуре, вызванной «каменной дорожкой», необходимо дренировать верхние мочевыводящие пути, предпочтительно установкой нефростомы [115, 117].

3.4.12.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению пациентов с «каменной дорожкой»

Резюме по данным литературы	**УД**
ЛКТ увеличивает частоту отхождения камней при «каменной дорожке»	1b
УРС эффективна в лечении «каменной дорожки»	3
Данные по эффективности ДУВЛ или УРС в лечении «каменной дорожки» имеют низкий уровень доказательности	4

Рекомендации	**СР**
При ИМП/фебрильной температуре, вызванной «каменной дорожкой», предпочтительно устанавливать нефростому	Слабая
Для лечения «каменной дорожки» при наличии крупных фрагментов (и отсутствии ИМП) показана ДУВЛ или УРС	Слабая

3.4.13. Лечение пациентов с резидуальными камнями

После ДУВЛ, УРС или ЧНЛТ могут сохраняться резидуальные фрагменты, которые требуют дополнительного вмешательства [313, 365, 366]. Результаты большинства исследований свидетельствуют о том, что визуализацию проводят на следующий день или через неделю после операции. Однако ложноположительные результаты, связанные с мелкими фрагментами, которые отойдут самостоятельно, не вызывая осложнений, могут привести к избыточному лечению, вследствие чего рекомендуется проводить визуализацию через 4 недели [367–369]. По сравнению с УЗИ, рентгенографией и экскреторной урографией КТ без контраста обладает более высокой чувствительностью в выявлении мелких резидуальных фрагментов после хирургического лечения камней мочеточника или почки [370, 371]. Тем не менее более чем у половины пациентов с резидуальными фрагментами на КТ не развивается явлений, связанных с камнями [372].

Очевидно, что КТ без контраста обладает самой высокой чувствительностью в выявлении резидуальных фрагментов, однако это необходимо балансировать с повышенным выявлением клинически незначимых фрагментов и воздействием более высокой дозы ионизирующего облучения по сравнению с обзорной урографией и УЗИ. При отсутствии данных высокого уровня доказательности время контрольного обследования и необходимость в дополнительных вмешательствах определяются по усмотрению лечащего врача.

Риск развития рецидива у пациентов с резидуальными фрагментами после лечения «инфекционных» камней выше, чем при камнях другого состава [373]. При камнях любого состава в течение 5 лет лечение требуется 21–59% пациентов. При размере фрагментов > 5 мм вероятность необходимости лечения выше, чем при фрагментах меньшего размера [190, 374, 375]. По данным литературы, фрагменты размером > 2 мм обладают склонностью к росту, хотя это не повышает частоту повторных операций в течение 1 года [365].

3.4.13.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению пациентов с резидуальными камнями

Резюме по данным литературы	**УД**
Для выявления резидуальных фрагментов после ДУВЛ, УРС или ЧНЛТ более целесообразно проводить визуализацию в поздние сроки, чем непосредственно после вмешательства	3

Рекомендации	**СР**
Методы визуализации позволяют выявить резидуальные фрагменты после ДУВЛ, ретроградной или антеградной УРС	Сильная

3.4.14. Лечение МКБ в специфических группах пациентов

3.4.14.1. Лечение МКБ и сопутствующих проблем во время беременности

Лечение МКБ во время беременности представляет собой сложную задачу и требует совместных усилий пациента, рентгенолога, акушера и уролога. Диагностическое обследование представлено в разделе 3.3.1.

Если камни не отходят самостоятельно или развиваются осложнения (некупируемая боль, выраженный гидронефроз или стимуляция преждевременных родов), необходимо выполнять стентирование или ЧН, поскольку они эффективнее консервативного лечения в снятии симптомов [376, 377].

Однако такая терапия, направленная на то, чтобы выиграть время, зачастую плохо переносится пациентками и, как правило, требует многократной замены в течение оставшегося периода беременности в связи с их быстрой инкрустацией [378].

В таких случаях УРС становится эффективной альтернативой [369, 379]. По сравнению со стентированием до родов уретероскопия избавляет от необходимости смены стента, уменьшает выраженность симптомов опорожнения и повышает удовлетворенность пациентов [380].

Плановую УРС у беременных женщин лучше всего проводить во втором триместре, опытным урологом. При обследовании пациентку необходимо консультировать у неонатолога и акушера-гинеколога [73].

Хотя чрескожное удаление камней почки у беременных технически выполнимо, оно проводится на индивидуальной основе и может выполняться только в центрах с достаточным опытом. Беременность является абсолютным противопоказанием к ДУВЛ.

3.4.14.1.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению мочекаменной болезни и связанных с ней осложнений при беременности

Резюме по данным литературы	**УД**
Стентирование эффективнее консервативной терапии в купировании гидронефроза умеренной/тяжелой степени во время беременности	1b
УРС выглядит хорошей альтернативой для избегания длительного стентирования/дренирования	1a
Во время беременности повышен риск инкрустации стента	3

Рекомендация	**СР**
Во всех неосложненных случаях МКБ во время беременности проводится консервативное лечение (за исключением случаев с показаниями к оперативному лечению)	Сильная

3.4.14.2. Лечение мочекаменной болезни у пациентов с деривацией мочи

Этиология

После деривации мочи у пациентов имеется высокий риск образования камней в ЧЛС, мочеточнике и кондуите или континентном резервуаре [381, 382]. В таких случаях причиной образования камней могут быть метаболические факторы (гиперкальциурия, гипероксалурия и гипоцитратурия), инфицирование уреазопродуцирующими микроорганизмами, инородные тела, секреция слизи и уростаз [383] (см. раздел 3.1.3). В одном исследовании риск повторного образования камней ВМП через 5 лет после ЧНЛТ у пациентов с деривацией мочи составил 63% [384].

Лечение

Для удаления небольших камней ВМП успешно применяется ДУВЛ [217, 385]. В большинстве случаев для полного удаления камня требуется эндоурологическое лечение [214]. У пациентов с длинным и извилистым кондуитом или при отсутствии визуализации устьев мочеточника ретроградный доступ бывает затруднительным или невозможным.

При камнях в кондуите проведение операции через него позволяет добиться полного удаления камней (вместе с инородным телом) с использованием стандартной техники, включая при необходимости контактную литотрипсию и гибкую УРС. При удалении камней у пациентов с континентным отведением мочи необходимо проявлять крайнюю осторожность, чтобы не нарушить удерживающий механизм [386].

Перед планированием любой чрескожной операции необходимо выполнить КТ, чтобы определить, не располагается ли на пути предполагаемого доступа кишечник, что может сделать операцию небезопасной [387]. Если кишечник располагается на пути предполагаемого доступа, целесообразно выполнение открытой операции.

Профилактика

Эти пациенты относятся к группе высокого риска рецидива камнеобразования [384]. Для оценки параметров риска и обеспечения эффективной профилактики необходимо проводить исследование метаболических нарушений и тщательное наблюдение. К профилактическим мерам относятся медикаментозная коррекция нарушений обмена веществ, соответствующее лечение ИМВП, водная нагрузка и регулярное промывание континентного резервуара [388].

3.4.14.2.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению мочекаменной болезни у пациентов с деривацией мочи

Резюме по данным литературы	**УД**
Выбор доступа зависит от возможности локализовать устье в кондуите или кишечном резервуаре. При невозможности ретроградного доступа альтернативой является антеградная УРС	4

Рекомендации	**СР**
ЧНЛТ показана при крупных камнях у пациентов с деривацией мочи, а также при камнях мочеточника, при которых невозможно осуществить чрескожный доступ и неэффективна ДУВЛ	Сильная

3.4.14.3. Удаление камней у пациентов с нейрогенным мочевым пузырем

Этиология, клинические проявления и диагностика

У пациентов с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря могут формироваться камни в мочевыводящей системе из-за наличия разных факторов риска, таких как бактериурия, расширение ЧЛС, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, сморщивание почки, реконструкция нижних отделов мочевыводящих путей и повреждения грудного отдела позвоночника [381]. Основные проблемы связаны с уростазом и инфекцией (см. раздел 3.1.3). Кроме того, применение постоянных катетеров и интерпозиция сегментов кишечника при лечении дисфункций мочевого пузыря повышают риск инфекции. Хотя камни могут образовываться в любом отделе мочевых путей, чаще всего они встречаются в мочевом пузыре, особенно если проводилась аугментация мочевого пузыря [390, 391].

Диагностика МКБ у таких пациентов обычно затруднена и проводится поздно из-за сенсорных нарушений и пузырно-уретральной дисфункции. Затруднения при самокатетеризации свидетельствуют о возможном наличии камней в мочевом пузыре. Для подтверждения диагноза перед удалением камня необходимо провести визуализацию (УЗИ, КТ).

Лечение

Лечение по поводу камней у пациентов с нейрогенным мочевым пузырем проводится аналогично тому, как описывалось выше (раздел 3.3.3). У пациентов с миеломенингоцеле часто встречается аллергия на латекс, поэтому необходимо предпринимать меры для ее профилактики [392]. Кроме того, любое хирургическое вмешательство у таких пациентов должно выполняться под общей анестезией из-за невозможности проведения спинальной анестезии. При деформациях скелета часто затрудняется расположение пациента на операционном столе [393]. Ирригационные протоколы позволяют значительно снизить риск образования камней после аугментационной цистопластики у обездвиженных пациентов с сенсорными нарушениями [388].

Для эффективной долгосрочной профилактики камнеобразования у пациентов с нейрогенным мочевым пузырем необходимо проводить коррекцию метаболических нарушений, контроль над инфекцией и восстанавливать нормальную функцию накопления/опорожнения.

3.4.14.3.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению мочекаменной болезни у пациентов с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря

Данные литературы	**УД**
У пациентов после операции по деривации мочи и/или страдающих нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря повышен риск рецидива камнеобразования	3

Рекомендация	**СР**
У пациентов с миеломенингоцеле часто встречается аллергия на латекс, поэтому вне зависимости от метода лечения необходимо предпринимать меры профилактики	Сильная

3.4.14.4. Лечение камней в трансплантированных почках

Камни могут образовываться после трансплантации, или они уже имеются в трансплантате. Как правило, они выявляются при рутинном выполнении УЗИ, а КТ без контраста показана в случае сомнений в диагнозе [394].

Этиология

После трансплантации вся нагрузка возлагается на единственную почку, поэтому при любых нарушениях, вызывающих уростаз/обструкцию, необходимо немедленное лечение или дренирование. У пациентов имеются различные факторы риска камнеобразования:

- иммуносупрессия повышает риск инфекции, приводя к рецидиву ИМП;
- биохимические факторы риска включают гиперфильтрацию, сильнощелочную мочу, ПКА и повышенный уровень кальция в крови, вызванный длительно текущим третичным гиперпаратиреозом (ГПТ) [395].

У пациентов с аллотрансплантатом почки частота МКБ составляет 1% [396].

Лечение

Определение тактики лечения камней в трансплантированных почках представляет собой трудную клиническую задачу, однако его принципы аналогичны тем, что применяются в других случаях с единственной почкой [397–399]. Тактика напрямую зависит от дополнительных факторов, включая функцию трансплантата, коагулопатию и анатомические особенности вследствие локализации почки в подвздошной области.

При крупных камнях или камнях в мочеточнике предпочтительно использовать чрескожную антеградную УРС. С появлением гибких уретероскопов с небольшим диаметром и гольмиевого лазера уретероскопия стала привлекательным методом лечения камней в трансплантированной почке. При этом необходимо помнить о риске повреждения соседних органов [399–401]. Ретроградный доступ при трансплантированной почке, как правило, затруднен в связи с передним расположением пузырно-мочеточникового анастомоза и извитым мочеточником [402–404]. Удаление камней донорской почки необходимо проводить до трансплантации с целью расширения пула доступных органов. Для сохранения функции донорской почки после трансплантации может потребоваться удаление камней. В систематическом обзоре, в котором оценивали эффективность УРС до и после трансплантации, частота полного удаления камня составила 100 и 60–100% соответственно, а общая частота осложнений – 7,5 и 12,9% соответственно (большинство осложнений были I степени по Clavien) [405].

3.4.14.4.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению мочекаменной болезни у пациентов с трансплантированной почкой

Резюме по данным литературы	**УД**
Консервативное лечение с тщательным наблюдением возможно только при маленьких бессимптомных камнях у пациентов с абсолютной комплаентностью	3
ДЛТ по поводу маленьких камней в чашках имеет низкий риск осложнений, но их локализация может вызывать затруднения, что приводит к низкой частоте полного удаления камня	4

Рекомендации	**СР**
Пациентам после трансплантации почки можно предлагать любые современные методы лечения, включая ДУВЛ, гибкую УРС и ЧНЛТ	Слабая

3.4.14.5. Особые случаи, представляющие трудности при удалении камней

Таблица 3.8. Особые случаи, представляющие трудности при удалении камней

Камни в дивертикуле чашки	• ДУВЛ, ЧНЛТ [406] (при возможности) или РИРХ [406, 407] • Также возможно проведение ретроперитонеоскопической операции [408–409] • Пациентов можно избавить от симптомов путем дезинтеграции камня дивертикула, но из-за узкой шейки фрагменты хорошо дезинтегрированного камня останутся на прежнем месте
Подковообразная почка	• Лечение проводится с помощью вышеописанных методов [410] • Отхождение фрагментов после ДУВЛ может быть неудовлетворительным • Гибкая УРС дает приемлемые показатели полного удаления камня
Камни при тазовой дистопии почки	• ДУВЛ, РИРХ, ЧНЛТ или лапароскопическая операция • При ожирении можно проводить РИРХ, ЧНЛТ или открытую операцию
Камни в континентном резервуаре	• К каждому случаю нужно подходить индивидуально
Пациенты с обструкцией ЛМС	• Если необходима коррекция проходимости ЛМС, камни можно удалить во время чрескожной эндопиелотомии или открытой/лапароскопической реконструктивной операции • Трансуретральная эндопиелотомия с помощью гольмиевого лазера • Возможно применение режущего баллонного катетера Acucise при условии, что можно предотвратить попадание камней в зону рассечения ЛМС [411–414] • Допустимым вариантом является открытая пластика ЛМС (пиелопластика) с одновременным удалением камня [415]

3.4.15. Лечение детей с мочекаменной болезнью

Истинная встречаемость МКБ у детей остается неизвестной вследствие отсутствия крупных глобальных эпидемиологических исследований. Данные, полученные из национальных исследований, исследований, выполненных в различных странах [416, 417], и крупных баз данных [418, 419], свидетельствуют об увеличении встречаемости и распространенности МКБ у детей за последние несколько десятилетий. Хотя у мальчиков камни чаще всего образуются до 10 лет [420], наибольшее повышение встречаемости МКБ наблюдается у девочек-подростков [416, 417, 421].

У детей образуются камни аналогичного состава, как и у взрослых, с преобладанием оксалатных камней. По сравнению с историческими данными метаболические нарушения, обусловливающие образование камней, в настоящее время выявляются у детей реже [422–424]. Основные изменения включают гипоцитратурию, низкий объем мочи и гиперкальциурию [82, 422–424]. Возраст может влиять на преобладающие нарушения: гиперкальциурия является самым частым изменением у детей младше 10 лет, а гипоцитратурия – у детей старше 10 лет [424]. Генетические или системные заболевания (цистинурия или нефрокальциноз) являются редкой причиной МКБ у детей и составляют менее 17% случаев [422, 425]. Роль диеты у детей остается неясной, хотя имеются данные о том, что дети употребляют меньше жидкости и больше соли, чем рекомендуется [426–428].

Методы диагностики описаны в разделе 3.3.3.2, устранение обструкции – в разделе 3.4.2, а оценка метаболических нарушений – в разделе 4.

3.4.15.1. Клиническая картина

У детей камни могут протекать бессимптомно или вызывать неспецифические симптомы, вследствие чего требуется высокая степень подозрения, чтобы поставить правильный диагноз. Симптомы зависят от возраста, и у грудных детей в 40% случаев отмечается плач, раздражительность и рвота [429], а у детей старшего возраста чаще встречается боль в боку, микро- или макрогематурия и рецидивирующие ИМВП [430].

3.4.15.2. Консервативное лечение

В литературе отсутствуют данные по консервативному лечению МКБ у детей. Информация по камням мочеточника получена из групп плацебо исследований, посвященных ЛКТ, а по камням почки – из небольших когортных исследований по первичным камням [431, 432] или резидуальным фрагментам после ДУВЛ, РИРХ или ЧНЛТ [433]. При одиночных бессимптомных камнях нижнего полюса вначале можно проводить динамическое наблюдение, с высокими показателями самостоятельного отхождения, особенно при размере до 7 мм и камнях, состоящих не из струвита и цистина, при отсутствии анатомических нарушений [431]. Хирургическое лечение может быть показано при камнях любого размера и любой локализации [431–433].

3.4.15.3. Литокинетическая терапия

В литературе представлено небольшое число исследований по ЛКТ в качестве нерецептурной терапии, в которых получены противоречивые данные. В метаанализе 5 исследований показано, что адренергические α-блокаторы (тамсулозин 0,2–0,4 мг/сут и доксазозин 0,3 мг/кг/сут) эффективны для ЛКТ и повышают вероятность самостоятельного отхождения по сравнению с контролем (отношение шансов (ОШ) 2,7, p = 0,001) без статистически значимого повышения нежелательных явлений, связанных с лечением (ОШ 2,01, p = 0,17) [434]. В обновленном систематическом обзоре 6 плацебо-контролируемых исследований показано, что α-блокаторы повышают частоту отхождения камней дистального отдела мочеточника (отношение риска (ОР) 1,34, 95% ДИ 1,16–1,54; низкое качество данных) [435]. Вследствие ограничения исследований и очень серьезных неточностей в настоящее время нельзя сделать выводы по влиянию ЛКТ на длительность госпитализации, количеству приступов почечной колики или вторичным вмешательствам по поводу резидуальных фрагментов после хирургического лечения [435].

3.4.15.4. Дистанционная литотрипсия

ДУВЛ по-прежнему является методом лечения первой линии при большинстве камней мочеточника у детей. ДУВЛ менее эффективна при камнях размером > 10 мм, «вколоченных» камнях, камнях из моногидрата оксалата кальция или цистиновых камнях или неблагоприятной анатомии, а также при сложностях в наведении на камень [436].

По данным исследований по ДУВЛ у детей, общая эффективность составляет 70–90%, частота повторного лечения – 4–50%, а необходимость дополнительных вмешательств – 4–12,5% [437–441]. В метаанализе 14 исследований (n = 1842) по ДУВЛ у детей показана статистически значимо более высокая эффективность при камнях размером < 10 мм, чем при камнях > 10 мм, с увеличением показателей повторного лечения при увеличении размера камня [436]. Передовой опыт по ДУВЛ представлен в разделе 3.4.5. В метаанализе, посвященном сравнению низкой и высокой частоты при камнях почки, выявлено очень низкое качество данных по влиянию ДУВЛ на эффективность, серьезные нежелательные явления или осложнения, а также повторные вмешательства по поводу резидуальных фрагментов [435]. ДУВЛ хорошо переносится у детей, однако для получения хороших результатов чаще требуется общая анестезия. С развитием современных литотриптеров (второго

и третьего поколения) в отдельных случаях детям старшего возраста с хорошей комплаентностью стали чаще проводить эффективную ДУВЛ с использованием внутривенной седации, пациент-контролируемой анальгезии или без медикаментозной поддержки [442].

На основании результатов метаанализа, в котором сравнивали ДУВЛ и литолитическую терапию при камнях почки, и ДУВЛ с контактной лазерной или пневматической литотрипсией при камнях почки или дистального отдела мочеточника, нельзя сделать убедительных выводов по эффективности ДУВЛ, серьезным нежелательным явлениям или осложнениям и вторичным вмешательствам по поводу резидуальных камней [435].

ДУВЛ уступает по эффективности миниперкутанной нефролитотрипсии при камнях нижнего полюса размером 1–2 см (ОР 0,88, 95% ДИ 0,80–0,97; умеренное качество данных) и связана с частым проведением вторичных вмешательств (ОР 2,50, 95% ДИ 1,01–6,20; низкое качество данных); однако после ДУВЛ ниже риск серьезных нежелательных явлений (ОР 0,13, 95% ДИ 0,02–0,98; низкое качество данных) [443].

3.4.15.5. Эндоурологические операции

Ригидная/полуригидная УРС

В последние годы растет популярность УРС у детей с камнями мочеточника [444]. Эффективность УРС составляет 81–98% [445–447], частота повторного вмешательства – 6,3–10% [448], а осложнений – 1,9–23% [445–447, 449]. Как и взрослым, рутинное стентирование перед УРС не показано. Тем не менее оно облегчает проведение УРС, повышает эффективность и снижает частоту осложнений [450]. Стентирование после УРС является сильным прогностическим фактором повторного лечения, требующего анестезии [452].

Гибкая УРС

Гибкая УРС стала эффективным методом лечения камней почки у детей. В недавно опубликованных исследованиях показана эффективность 76–100%, частота повторного вмешательства 0–19%, а осложнений – 0–28% [452–455]. Молодой возраст, цистиновые камни [456], крупный размер [455] и отсутствие стента до операции являются неблагоприятными факторами для РИРХ [450].

Несмотря на отсутствие данных высокого уровня доказательности, которые позволили бы дать сильные рекомендации [435], РИРХ выглядит эффективным методом при камнях нижнего полюса и наличии неблагоприятных факторов для ДУВЛ [447, 453, 457].

При крупных и сложных камнях РИРХ уступает по эффективности ЧНЛТ (71 и 95%), но дает преимущество по лучевому воздействию, частоте осложнений и длительности госпитализации [458]. Также ретроспективные данные свидетельствуют о том, что РИРХ уступает по эффективности мини- или микроперкутанным операциям за счет преимущества во времени операции, лучевого воздействия и длительности госпитализации [459, 460]. Данные результаты подтверждены в недавно опубликованном метаанализе [461].

ЧНЛТ

Показания для ЧНЛТ у детей аналогичны показаниям у взрослых и включают камни размером > 2 см или меньшего размера при неэффективности ДУВЛ или РИРХ. Эффективность одноэтапной ЧНЛТ у детей составляет 71,4–95% [458–460, 462, 463] при общей частоте осложнений 20% [464]. Степень гидронефроза, количество доступов, время операции [465] и размер доступа [463, 466–468] связаны с повышением объема кровопотери. Чем старше пациент [467] и больше размер камня [463], тем чаще используют инструменты большего размера для ЧНЛТ. Миниатюризация эндоскопов позволяет чаще выполнять бездренажную ЧНЛТ у тщательно отобранных пациентов, что позволяет уменьшить длительность госпитализации и выраженность болевого синдрома [469, 470].

В литературе сохраняются опасения по поводу возможного нежелательного влияния ЧНЛТ на почечную паренхиму у детей. Однако очаговое повреждение описано только в 5% случаев [471]. Используя реносцинтиграфию с DMSA до и после ЧНЛТ, Cicekbilek и соавт. показали, что при размере доступа 12–24 Ch у детей не оказывается существенного воздействия [462].

3.4.15.6. Открытые или лапароскопические/робот-ассистированные операции

С развитием ДУВЛ, ЧНЛТ и РИРХ открытые операции требуются в исключительных случаях. По данным Национального стационарного реестра (NIS) за 2001–2014 гг., в США частота открытых операций (нефролитотомии, пиелолитотомии и уретеролитотомии) составила 2,6% от всех госпитализированных пациентов (52% в возрасте 15–17 лет), которым требовалось хирургическое лечение МКБ [472]. Лапароскопические операции при камнях почки и мочеточника у детей безопасны и эффективны при

соблюдении специальных показаний. Лапароскопическая пиело- или уретеролитотомия имеют 100% эффективность соответственно при одиночных камнях размером ≥1 см, локализованных в лоханке внепочечного типа [473], или «вколоченных» камнях мочеточника размером ≥ 1,5 см или камнях, при которых неэффективны ДУВЛ или УРС [474]. В литературе опубликованы ограниченные данные по эффективности и осложнениям робот-ассистированных операций при МКБ у детей [475].

3.4.15.7. Особенности метафилактики

Всем детям с МКБ требуется тщательное исследование обмена веществ и профилактика рецидива в зависимости от типа камня. Дети относятся к группе высокого риска рецидива камнеобразования (см. раздел 4).

3.4.15.8. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению мочекаменной болезни у детей

Резюме по данным литературы	**УД**
Показания к ДУВЛ, УРС и ЧНЛТ у детей аналогичны показаниям у взрослых	1b

Рекомендации	**СР**
Детям с одиночным камнем мочеточника размером до 10 мм показана ДУВЛ в качестве метода первой линии, если удается вывести камень	Сильная
УРС является приемлемой альтернативой при камнях мочеточника, если ДУВЛ неэффективна	Сильная
У детей ДУВЛ показана при камнях почки размером < 20 мм (≈ 300 мм^2)	Сильная
У детей ЧНЛТ показана при камнях лоханки или чашек размером > 20 мм (≈ 300 мм^2)	Сильная
РИРХ является приемлемой альтернативой при камнях почки размером < 20 мм вне зависимости от локализации	Слабая

4. Наблюдение: метаболическая оценка и метафилактика

4.1. Общие аспекты исследования нарушений метаболизма

4.1.1. Определение группы риска

После отхождения камней в каждом случае необходимо определить степень риска камнеобразования (рис. 4.1).

Для правильной оценки обязательно выполнение двух пунктов:

- достоверного анализа состава камня с помощью инфракрасной спектроскопии или дифракционного рентгеновского исследования;
- общих анализов (см. раздел 3.3.2).

Специфическую метаболическую оценку необходимо проводить только пациентам группы высокого риска. При выборе методов исследования решающую роль играет вид камня. Существуют камни следующих типов:

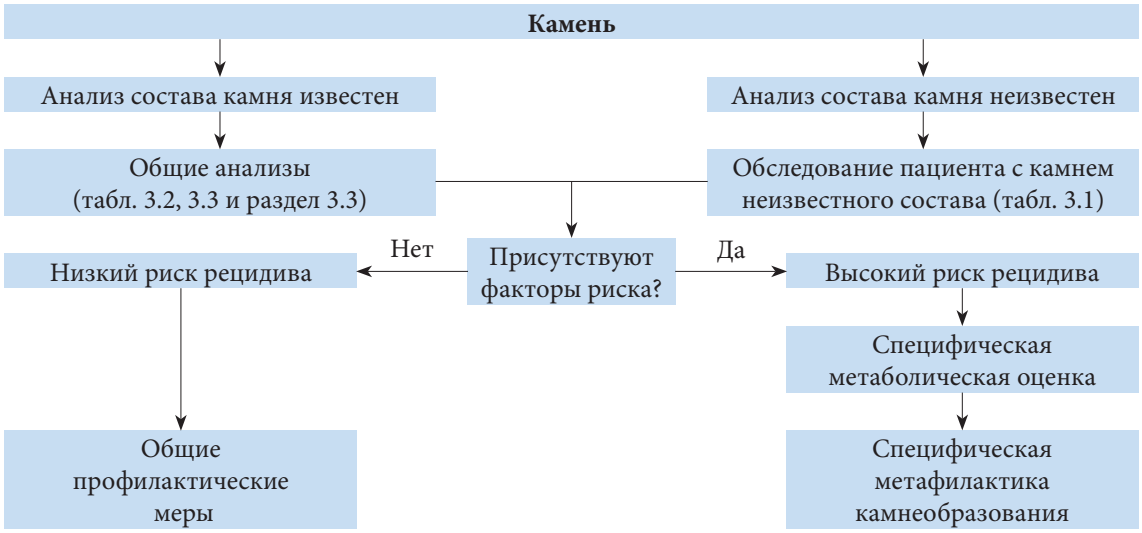


Рис. 4.1. Определение группы низкого или высокого риска камнеобразования

- оксалаты кальция;
- фосфаты кальция;
- мочевая кислота;
- урат аммония;
- струвиты (и инфекционные камни);
- цистин;
- ксантин;
- 2,8-дигидроксиаденин;
- «лекарственные» камни;
- неизвестный состав.

4.1.2. Сбор мочи

Для специфической метаболической оценки, как правило, требуется два последовательных сбора суточной мочи [476, 477]. Контейнер для сбора мочи необходимо обработать 5% раствором тимола в изопропиловом спирте (10 мл на один двухлитровый контейнер) либо в течение периода сбора хранить при прохладной температуре (< 8 °C) для предотвращения спонтанной кристаллизации. Преданалитические погрешности можно минимизировать, если выполнять анализ мочи сразу после ее сбора. В других случаях можно добавлять борную кислоту (10 г порошка на контейнер). Метод сбора следует выбирать совместно с лабораторией. pH свежевыпущенной мочи измеряют 4 раза в день [22, 478] с помощью чувствительных тест-полосок или pH-метра.

Альтернативным методом является сбор разовой мочи, особенно если сбор суточной мочи может быть затруднительным, например у маленьких детей, не обученных туалету [479]. Как правило, при исследовании разовой порции мочи показатели соотносят с уровнем креатинина [480]. Достоверность исследования разовой порции мочи ограничена тем, что результаты могут варьировать в зависимости от времени сбора, пола, веса и возраста пациента.

4.1.3. Время проведения специфической метаболической оценки

Первичную специфическую метаболическую оценку необходимо выполнять, когда у пациента нет камней в течение не менее 20 дней при условии обычной диеты и активности [481].

Пациентам, получающим лечение, направленное на профилактику повторного камнеобразования, следует проходить регулярное обследование [482]. Первый анализ суточной мочи следует выполнить через 8–12 недель после начала медикаментозной метафилактики. Это позволяет скорректировать дозировку лекарства, если показатели мочи не нормализовались; при необходимости следует выполнить повторный анализ суточной мочи. После нормализации параметров анализ суточной мочи достаточно выполнять один раз в 12 месяцев. Члены рабочей группы признают, что по этому вопросу опубликовано очень мало данных. Целью рабочей группы является проведение систематического обзора по идеальному времени сбора суточной мочи.

4.1.4. Референсные значения лабораторных показателей

В таблицах 4.1–4.4 представлены общепринятые референсные значения для различных лабораторных показателей крови и мочи.

Таблица 4.1. Нормы лабораторных показателей крови для взрослых [482, 483]

Параметр крови	**Референсное значение**	
Креатинин	20–100 мкмоль/л	
Натрий	135–145 ммоль/л	
Калий	3,5–5,5 ммоль/л	
Кальций	2,0–2,5 ммоль/л (общий кальций) 1,12–1,32 ммоль/л (ионизированный кальций)	
Мочевая кислота	119–380 мкмоль/л	
Хлорид	98–112 ммоль/л	
Фосфат	0,81–1,29 ммоль/л	
Газовый анализ крови	pH	7,35–7,45
	pO_2	80–90 мм рт. ст.
	pCO_2	35–45 мм рт. ст.
	HCO_3	22–26 ммоль/л
	BE	± 2 ммоль/л

4.1.5. Индексы риска и дополнительные методы диагностики

Предложено несколько индексов риска для оценки вероятности кристаллизации оксалата кальция или фосфата кальция в моче [484–487]. Однако клиническая оценка этих коэффициентов риска для прогнозирования рецидива или эффективности лечения еще не завершена.

Таблица 4.2. Нормы лабораторных показателей мочи для взрослых

Показатели мочи	**Референсные и предельно допустимые значения**
pH	Постоянный уровень > 5,8 (подозрение на ПКА)
	Постоянный уровень > 7,0 (подозрение на инфекцию)
	Постоянный уровень ≤ 5,8 (подозрение на избыток кислот)
Удельный вес	> 1010
Креатинин	7–13 ммоль/сут для женщин
	13–18 ммоль/ сут для мужчин
Кальций	> 5,0 ммоль/сут (см. рис. 4.2)
	≥ 8,0 ммоль/сут (см. рис. 4.2)
Оксалаты	> 0,5 ммоль/сут (подозрение на кишечную гипероксалурию)
	≥ 1,0 ммоль/л (подозрение на первичную гипероксалурию)
Мочевая кислота	> 4,0 ммоль/сут (женщины), 5 ммоль/сут (мужчины)
Цитрат	< 2,5 ммоль/сут
Магний	< 3,0 ммоль/сут
Неорганический фосфат	> 35 ммоль/сут
Аммоний	> 50 ммоль/сут
Цистин	> 0,8 ммоль/сут

Таблица 4.3. Нормы лабораторных показателей в разовой порции мочи: отношение растворимого вещества к креатинину (в разовой порции мочи) у взрослых [490]

Параметр/возраст пациента	**Отношение солей к креатинину**	**Единицы**
Кальций	**Моль/моль**	**мг/мг**
< 12 месяцев	< 2,0	0,81
1–3 года	< 1,5	0,53
1–5 лет	< 1,1	0,39
5–7 лет	< 0,8	0,28
> 7 лет	< 0,6	0,21
Оксалаты	**Моль/моль**	**мг/мг**
0–6 месяцев	< 325–360	288–260
7–24 месяца	< 132–174	110–139
2–5 лет	< 98–101	80
5–14 лет	< 70–82	60–65
> 16 лет	< 40	32
Цитрат	**Моль/моль**	**г/г**
0–5 лет	> 0,25	0,42
> 5 лет	> 0,15	0,25
Магний	**Моль/моль**	**г/г**
	> 0,63	> 0,13
Мочевая кислота		
> 2 лет	< 0,56 мг/дл (33 мкмоль/л на СКФ (отношение × уровень креатинина крови))	

Таблица 4.4. Референсные показатели суточной мочи для детей [490, 491]*

Экскреция кальция	Экскреция цитрата		Экскреция цистина		Экскреция оксалатов		Экскреция уратов	
Все возрастные группы	Мальчики	Девочки	< 10 лет	> 10 лет	Все возрастные группы	< 1 года	1-5 лет	> 5 лет
< 0,1 ммоль/кг/24 ч < 4 мг/кг/24 ч	> 1,9 ммоль/1,73 м²/24 ч > 365 мг/1,73 м²/24 ч	> 1,6 ммоль/1,73 м²/24 ч > 310 мг/1,73 м²/24 ч	< 55 мкмоль/кг/24 ч < 13 мг/1,73 м²/24 ч	< 200 мкмоль/1,73 м²/24 ч < 48 мг/1,73 м²/24 ч	< 0,5 ммоль/1,73 м²/24 ч < 45 мг /1,73 м²/24 ч	< 70 мкмоль/кг/24 < 13 мг/1,73 м²/24 ч	< 65 мкмоль/кг/24 ч < 11 мг/кг/24 ч	< 55 мкмоль/1,73 м²/24 ч < 9,3 мг/1,73 м²/24 ч

** Параметры суточной мочи зависят от диеты, пола и имеют географические вариации.*

4.2. Общие аспекты метафилактики

Всем больным МКБ, независимо от их индивидуального риска, следует соблюдать общие профилактические меры, указанные в табл. 4.5. Основная их задача заключается в «нормализации» привычной диеты и образа жизни пациента. Пациентам группы высокого риска камнеобразования необходимо проводить специфическую профилактику рецидива, которая, как правило, является медикаментозной и основана на анализе состава камня.

Таблица 4.5. Общие профилактические меры

Потребление жидкости (рекомендации по питьевому режиму)	Количество жидкости: 2,5–3,0 л/сут Равномерное потребление жидкости в течение дня Напитки с нейтральным pH Диурез: 2,0–2,5 л/сут Удельный вес мочи: < 1010
Рекомендации по сбалансированному питанию	Сбалансированное питание* Большое количество овощей и клетчатки Норма потребления кальция: 1000–1200 мг/сут Ограниченное потребление хлорида натрия: 4–5 г/сут Ограниченное потребление белков животного происхождения: 0,8–1,0 г/кг/сут
Рекомендации по образу жизни для устранения общих факторов риска	Поддерживайте нормальный ИМТ Обеспечивайте достаточную физическую активность Не допускайте обезвоживания организма

Внимание! Потребность в белке зависит от возраста, поэтому следует очень осторожно подходить к ограничению потребления белка у детей.
** Не злоупотребляйте витаминными препаратами.*

4.2.1. Потребление жидкости

В исследованиях неоднократно показана обратная зависимость между образованием камней и высоким потреблением жидкости [489–492]. Действие фруктовых соков в основном связано с содержанием в них цитратов или бикарбонатов [493]. Если в них содержатся ионы водорода, то конечным результатом будет нейтрализация. Однако если присутствует калий, повышается pH и уровень цитратов [494, 495]. В крупном рандомизированном исследовании пациентов с более чем одним эпизодом мочекаменной болезни (любой состав камня) и потреблением легких напитков более 160 мл/сут включили в группу уменьшения их потребления или отсутствия лечения. Хотя в лечебной группе отмечалось статистически значимое снижение риска симптоматического рецидива камней (ОР 0,83, ДИ 0,71–0,98), уровень доказательности этих результатов низкий, поскольку они получены только в одном исследовании [496].

4.2.2. Питание

Питание должно быть сбалансированным, с употреблением всех видов продуктов, но без злоупотребления каким-либо из них [497–499].

Фрукты, овощи и клетчатка: следует употреблять больше фруктов и овощей из-за полезного действия клетчатки, хотя ее роль в профилактике рецидива камнеобразования по-прежнему обсуждается [500–503]. Благодаря содержанию щелочей в растительных продуктах достигается повышение pH мочи.
Оксалаты: следует ограничивать потребление продуктов, богатых оксалатами, чтобы избежать их избытка [504], особенно пациентам с повышенной экскрецией оксалатов.
Витамин С: хотя витамин С является предшественником оксалата, его роль в качестве фактора риска для образования камней, состоящих из оксалата кальция, остается противоречивой [505]. Тем не менее следует рекомендовать пациентам с риском образования камней из оксалата кальция избегать чрезмерного потребления витамина С.
Животные белки: следует избегать чрезмерного их потребления [491, 506] и ограничить дозой 0,8–1,0 г/кг массы тела. Чрезмерное содержание животных белков в диете способствует камнеобразованию несколькими путями, включая гипоцитратурию, низкий уровень pH мочи, гипероксалурию и гиперурикозурию.
Кальций: если нет строгих противопоказаний, не следует ограничивать его потребление, поскольку существует обратная зависимость между содержанием кальция в диете и образованием кальциевых камней [501, 507]. Ежедневное потребление кальция должно составлять 1000–1200 мг/сут [22]. Не рекомендуется принимать препараты кальция, за исключением пациентов с кишечной гипероксалурией, при которой следует принимать кальций во время еды для связывания оксалатов в кишечнике [491, 497, 504, 508]. Взрослым старшего возраста, которые не страдают мочекаменной болезнью, но принимают дополнительно препараты кальция, необходимо рекомендовать прием достаточного количества жидкости для профилактики повышения уровня кальция в моче, что позволяет снизить или устранить риск образования камней [509].
Натрий: ежедневное потребление натрия не должно превышать 3–5 г [22]. Повышенное потребление натрия неблагоприятно влияет на состав мочи:

- повышается выведение кальция из-за снижения канальцевой реабсорбции;
- снижается уровень цитратов в моче из-за потери бикарбонатов;
- повышается риск образования кристаллов натриевой соли мочевой кислоты.

Риск образования кальциевых камней можно уменьшить, ограничив потребление натрия и животных белков [491, 506]. Только у женщин подтверждена прямая зависимость между потреблением натрия и риском первичного камнеобразования [507]. Кроме того, не проводилось проспективных клинических исследований, в которых бы оценивали роль ограничения потребления натрия в качестве независимого фактора снижения риска камнеобразования.
Ураты: необходимо ограничить потребление пищи, богатой пуринами, при камнях из оксалата кальция, связанных с гиперурикозурией [510, 511], и камнях из мочевой кислоты. Потребление пуринов не должно превышать 500 мг/сут [22].

4.2.3. Образ жизни

На риск камнеобразования влияют факторы, связанные с образом жизни, например ожирение [485] и артериальная гипертензия [513, 514].

4.2.4. Рекомендации по метафилактике

Резюме по данным литературы	**УД**
Прием большого количества жидкости снижает риск рецидива мочекаменной болезни	1a

Рекомендация	**СР**
Следует рекомендовать пациентам употреблять большое количество жидкости, чтобы суточный диурез составлял > 2,5 л	Сильная

4.3. Специфическая оценка метаболизма с учетом состава камней и медикаментозная метафилактика

4.3.1. Введение

Пациентам группы высокого риска рецидива камнеобразования необходимо получать медикаментозное лечение. В идеале препарат должен препятствовать камнеобразованию, не иметь побочных эффектов и быть легким в применении. Эти аспекты имеют важное значение для высокой комплаентности лечению. В таблице 4.6 приводятся описание основные характеристики наиболее часто употребляемых препаратов для метафилактики.

Таблица 4.6. Лекарственные препараты, которые используются для метафилактики камнеобразования: характеристики, особенности и дозы

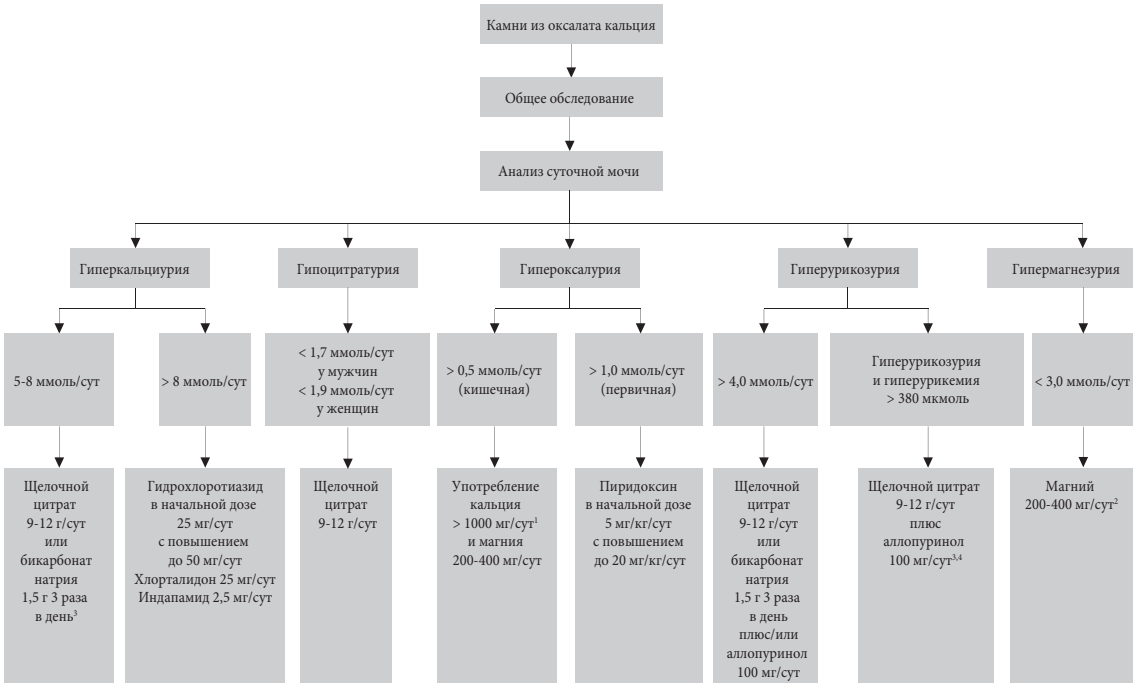
Препарат	Показания	Доза	Специфика и побочные эффекты	Тип камня	Литература
Щелочные цитраты	Подщелачивание Гипоцитратурия Ингибирование кристаллизации оксалата кальция	5–12 г/сут (14–36 ммоль/сут) Дети: 0,1–0,15 г/кг/сут	Ежедневная доза для подщелачивания мочи зависит от pH мочи	Оксалаты кальция Мочевая кислота Цистин	[515–520]
Аллопуринол	Гиперурикозурия Гиперурикемия	100–300 мг/сут Дети: 1–3 мг/кг/сут	100 мг при изолированной гиперурикозурии Коррекция дозы при почечной недостаточности	Оксалаты кальция Мочевая кислота Аммония урат 2,8-дигидрокси-аденин	[497, 521–524]
Кальций	Кишечная гипероксалурия	1000 мг/сут	Прием за 30 минут до еды	Оксалаты кальция	[491, 507, 508]
Каптоприл	Цистинурия Активное снижение уровня цистина в моче	75–150 мг	Препарат второй линии из-за выраженных побочных эффектов	Цистин	[525, 528]
Фебуксостат	Гиперурикозурия Гиперурикемия	80–120 мг/сут	Противопоказан при обострении подагры, беременности Образование камней из ксантина	Оксалаты кальция Мочевая кислота	[527, 528]
L-метионин	Подкисление мочи	600–1500 мг/сут	Гиперкальциурия, деминерализация костей, системный ацидоз Не подходит для длительного применения	Инфекционные камни Аммония урат Фосфаты кальция	[515, 529]
Магний	Изолированная гипомагнезурия Кишечная гипероксалурия	200–400 мг/сут Дети: 6 мг/кг/сут	Коррекция дозы при почечной недостаточности Диарея, хроническая потеря щелочей, гипоцитратурия.	Оксалаты кальция	[530, 531] данные низкого уровня доказатель-ности
Натрия бикарбонат	Подщелачивание Гипоцитратурия	4,5 г/сут		Оксалаты кальция Мочевая кислота Цистин	[532]
Пиридоксин	Первичная гипероксалурия	Исходная доза 5 мг/кг/сут Максимальная – 20 мг/кг/сут	Полинейропатия	Оксалаты кальция	[533]
Тиазиды (гидрохлоро-тиазид)	Гиперкальциурия	25–50 мг/сут Дети: 0,5–1 мг/кг/сут	Риск снижения артериального давления, сахарного диабета, гиперурикемии, гипокалиемии, с последующим внутриклеточным ацидозом и гипоцитратурией	Оксалаты кальция Фосфаты кальция	[515, 530, 534–541]
Тиопронин	Цистинурия Активное снижение уровня цистина в моче	Исходная доза 250 мг/сут Максимальная – 2000 мг/сут	Риск тахифилаксии и протеинурии	Цистин	[542–545]

4.4. Камни из оксалата кальция

Критерии высокого риска рецидива камней из оксалата кальция представлены в разделе 3.1.2.

4.4.1. Диагностика

Необходимо выполнить анализ крови на креатинин, натрий, калий, хлорид, ионизированный кальций (или общий кальций + альбумин), мочевую кислоту, паратгормон (ПТГ) и витамин D (в случае повышенного уровня кальция). Анализ мочи включает определение объема, pH и удельного веса мочи, уровня кальция, оксалата, мочевой кислоты, цитрата, натрия и магния.



[1] *Не допускайте чрезмерной экскреции кальция*
[2] *Терапия магнием противопоказана при почечной недостаточности*
[3] *В литературе нет данных о том, что комбинированная терапия (тиазид + цитрат) (тиазид + аллопуринол) превосходит по эффективности монотерапию тиазидом [516, 550]*
[4] *Фебуксостат 80 мг/сут*

Рис. 4.2. Алгоритм диагностики и лечения при камнях из оксалата кальция

4.4.2. Интерпретация результатов и этиология

К наиболее частым метаболическим нарушениям, выявляемым у пациентов с камнями из оксалата кальция, относятся гиперкальциурия, которая встречается в 30–60% случаев, гипероксалурия (26–67%), гиперурикозурия (15–46%), гипомагнезурия (7–23%) и гипоцитратурия (5–29%). Эти показатели могут варьировать в зависимости от этнической принадлежности [546].

- При повышенном уровне ионизированного кальция в сыворотке крови (или общего кальция и альбумина) необходимо измерить уровень интактного ПТГ, чтобы подтвердить или исключить ГПТ.
- Постоянно низкий уровень pH мочи (< 5,8) способствует кристаллизации мочевой кислоты и оксалата кальция.
- Кроме того, к этому может приводить повышенная экскреция мочевой кислоты (> 4 ммоль/сут у взрослых и > 12 мг/кг/сут у детей).
- Постоянный уровень pH мочи > 5,8 в течение дня свидетельствует о ПКА при условии, что исключена ИМП. Тест с нагрузкой хлоридом аммония позволяет подтвердить ПКА и определить его вид (раздел 4.6.5).
- Гиперкальциурия может быть связана с нормокальциемией (идиопатическая гиперкальциурия или гранулематозные болезни) или гиперкальциемией (ГПТ, гранулематозные болезни, избыток витамина D или злокачественные опухоли).
- Гипоцитратурия (< 1,7 ммоль/сут у мужчин и < 1,9 ммоль/сут у женщин) разделяется на идиопатическую или вторичную к метаболическому ацидозу или гипокальциемии.
- Экскреция оксалата выше 0,5 ммоль/сут у взрослых (> 0,37 ммоль/1,73 м^2/сут у детей) служит подтверждением гипероксалурии: – первичной гипероксалурии (экскреция ок-

салата, как правило, ≥ 1 ммоль/сут), которая существует в трех генетически обусловленных формах; – вторичной гипероксалурии (выведение оксалата ≥ 0,5 ммоль/сут, зачастую < 1 ммоль/сут), которая развивается в результате повышенного всасывания оксалата в кишечнике или чрезмерного поступления оксалата с пищей; – «мягкой» гипероксалурии (выведение оксалата 0,45–0,85 ммоль/сут), которая часто определяется у пациентов с камнями из оксалата кальция неясного происхождения.

- Гипомагнезурия (< 3,0 ммоль/сут) может быть связана с низким поступлением с пищей или недостаточным всасыванием в кишечнике (хроническая диарея).

4.4.3. Специфическое лечение

Рекомендуется соблюдать общие профилактические меры в отношении потребления жидкости и питания. При камнях, вызванных гипероксалурией, следует потреблять пищу с низким содержанием оксалатов, тогда как при камнях, вызванных гиперурикозурией, рекомендуется ограничивать потребление пуринов. На рисунке 4.2 представлены диагностический алгоритм и фармакологическое лечение при камнях из оксалата кальция [495, 497, 515–518, 521, 522, 524, 527, 530–532, 534–541, 546–549]. В литературе опубликованы только данные низкого уровня доказательности по эффективности метафилактики на основе состава камня и биохимических показателей или изменений биохимического состава мочи на фоне лечения [497].

4.4.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по фармакологическому лечению пациентов с изменениями состава мочи (биохимического анализа суточной мочи)

Резюме по данным литературы	**УД**
Тиазиды + калия цитрат уменьшают риск формирования камней	1a
Ограничение потребления оксалатов эффективно при гипероксалурии	2b
Цитрат калия снижает риск образования камней при кишечной гипероксалурии	3–4
Дополнительный прием кальция снижает риск образования камней при кишечной гипероксалурии	2
Ограничение потребления жира и оксалатов снижает риск образования камней	3
Цитрат калия и бикарбонат натрия показаны при гипоцитратурии	1b
Аллопуринол является препаратом первой линии при гиперурикозурии	1a
Фебуксостат является препаратом второй линии при гиперурикозурии	1b
При гиперурикозурии необходимо ограничить прием белка животного происхождения	1b
Ограничение потребления соли эффективно при повышенной экскреции натрия с мочой	1b

Рекомендация	**СР**
Тиазид + цитрат калия при гиперкальциурии	Сильная
Ограничение потребления оксалатов при гипероксалурии	Слабая
Цитрат калия при кишечной гипероксалурии	Слабая
Препараты кальция при кишечной гипероксалурии	Слабая
Ограничение потребления жира и оксалатов при кишечной гипероксалурии	Слабая
Цитрат калия и натрия бикарбонат показаны при гипоцитратурии	Сильная
Аллопуринол при гиперурикозурии	Сильная
Фебуксостат в качестве препарата второй линии при гиперурикозурии	Сильная
Ограничение потребления белка животного происхождения при гиперурикозурии	Сильная
Ограничение потребления соли при повышенной экскреции натрия	Сильная

4.5. Камни из фосфата кальция [497, 515, 524, 534, 535, 539, 551]

У некоторых пациентов с камнями из фосфата кальция повышен риск рецидива. Подробная информация по выявлению пациентов с высоким риском представлена в разделе 3.1.2.

Фосфат кальция в основном встречается в виде двух совершенно различных минералов: карбонатапатита и брушита. Кристаллизация карбонатапатита происходит при уровне pH > 6,8 и может быть связана с инфекцией.

Брушит кристаллизуется при узком диапазоне pH (6,5–6,8) и высоком содержании кальция (> 8 ммоль/сут) и фосфата (> 35 ммоль/сут) в моче. Его кристаллизация не связана с ИМВП.

К возможным причинам образования камней из фосфата кальция относятся ГПТ, ПКА и ИМВП. В каждом из этих случаев проводится различное лечение.

4.5.1. Диагностика

Для постановки диагноза необходимо выполнить анализ крови на креатинин, натрий, калий, хлорид, ионизированный кальций (или общий кальций + альбумин) и ГПТ (в случае повышенного уровня кальция). Анализ мочи включает определение объема, pH и удельного веса мочи, уровня кальция, фосфата и цитрата.

4.5.2. Интерпретация результатов и этиология

Рекомендуется соблюдать общие профилактические меры в отношении потребления жидкости и питания. Алгоритм диагностики и лечения при камнях из фосфата кальция представлен на рис. 4.3.

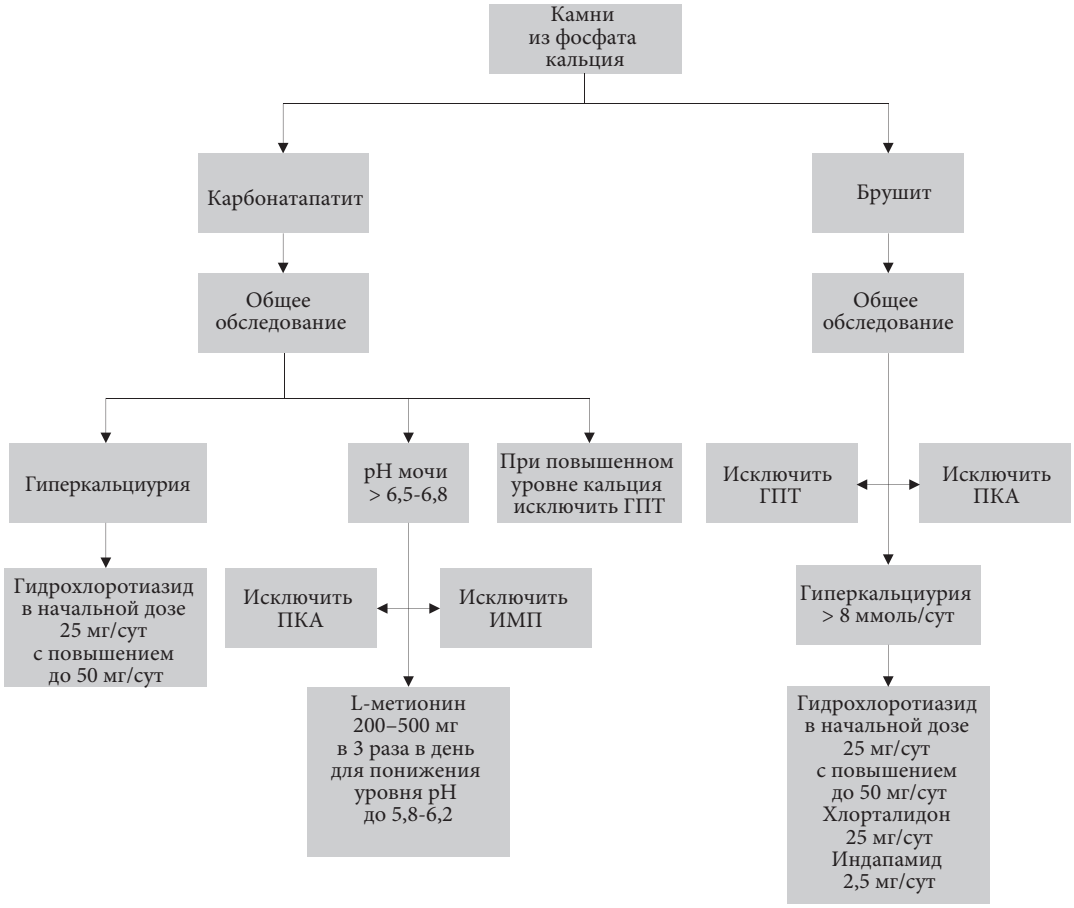


Рис. 4.3. Алгоритм диагностики и лечения при камнях из фосфата кальция

4.5.3. Медикаментозное лечение [57, 494, 540, 541, 545, 557]

Как правило, образование камней из фосфата кальция связано с ГПТ или ПКА. Большинству пациентов с первичным ГПТ требуется хирургическое лечение, а ПКА поддается медикаментозной коррекции. Если исключен диагноз первичного ГПТ или ПКА, медикаментозное лечение камней из фосфата кальция заключается в эффективном снижении уровня кальция в моче с помощью тиазидов. При постоянном уровне pH мочи > 6,2 целесообразно назначение L-метионина для подкисления мочи, однако его редко применяют, и при его назначении требуется динамическое наблюдение в отношении системного ацидоза. При камнях из фосфата кальция, вызванных инфекцией, необходимо соблюдать рекомендации для «инфекционных» камней..

4.5.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению камней из фосфата кальция

Резюме по данным литературы	**УД**
Тиазиды эффективны при гиперкальциурии	1a
Подкисление мочи эффективно при высоком уровне pH мочи	3–4

Рекомендация	**СР**
Назначить тиазиды при гиперкальциурии	Сильная
Рекомендовать подкислять мочу при высоком уровне pH.	Слабая

4.6. Нарушения и заболевания, связанные с образованием кальциевых камней

4.6.1. Гиперпаратиреоз [552–554]

Первичный ГПТ выявляется у 5% пациентов с кальциевыми камнями. Частота камней почки у больных с первичным ГПТ составляет около 20%. При повышенном уровне ПТГ значительно увеличивается обмен кальция, что приводит к гиперкальциемии и гиперкальциурии. В ряде случаев определяется незначительно повышенный уровень кальция, а содержание ПТГ – на уровне верхней границы нормы, поэтому необходимо повторно определять их показатели, предпочтительно натощак. У пациентов с ГПТ камни могут содержать кристаллы оксалата и фосфата кальция.

При подозрении на ГПТ следует выполнить обследование шеи для подтверждения диагноза. Для лечения первичного ГПТ проводится только хирургическое вмешательство.

4.6.2. Гранулематозные болезни [555]

Гранулематозные болезни, включая саркоидоз, могут осложняться развитием гиперкальциемии, вторично к повышению синтеза кальцитриола. Уровень этого гормона не контролируется ПТГ, что приводит к повышению всасывания кальция в желудочно-кишечном тракте и подавлению синтеза ПтГ. Лечение направлено на подавление активности гранулематозного заболевания и может включать стероиды, гидроксихлорохин или кетоконазол. Лечение проводится профильным специалистом.

4.6.3. Первичная гипероксалурия [533]

Пациентов с первичной гипероксалурией (ПГ) следует направлять в специализированные клиники, так как для успешного лечения требуются междисциплинарный подход и большой опыт. Главная цель терапии заключается в снижении эндогенного образования оксалата, которое у пациентов с ПГ значительно повышено. Примерно у трети пациентов с ПГ 1-го типа пиридоксин позволяет достичь нормализации или значительного снижения выведения оксалата с мочой. Нормальное разведение мочи достигается повышением потребления жидкости до 3,5–4,0 литров в день для взрослых (для детей – 1,5 л/м^2 поверхности тела) и равномерным потреблением жидкости в течение дня.

К медикаментозным способам предотвращения кристаллизации оксалата кальция относятся диуретики, щелочные цитраты и магний. При терминальной стадии почечной недостаточности для лечения ПГ необходима одновременная трансплантация печени и почки.

Возможны следующие схемы лечения:

- пиридоксин при ПГ 1-го типа: 5–20 мг/кг/сут в зависимости от выведения оксалата с мочой и переносимости лечения пациентом;
- щелочной цитрат: 9–12 г/сут для взрослых, 0,1–0,15 мЭкв/кг/сут для детей;
- магний: 200–400 мг/сут (терапия магнием противопоказана при почечной недостаточности).

4.6.3.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению первичной гипероксалурии

Резюме по данным литературы	**УД**
При первичной гипероксалурии пиридоксин снижает уровень оксалатов в моче	3

Фактор риска в моче и предлагаемое лечение первичной гипероксалурии	**СР**
Пиридоксин показан при первичной гипероксалурии	Сильная

4.6.4. Кишечная гипероксалурия [504, 508, 556–558]

Кишечная гипероксалурия – характерное заболевание у пациентов с нарушением всасывания жиров в кишечнике. Это заболевание, связанное с высоким риском камнеобразования, может развиваться после резекции кишечника, операций для лечения ожирения, при болезни Крона и недостаточности поджелудочной железы. Наряду с гипероксалурией у таких пациентов в результате потери щелочей развивается гипоцитратурия. При этом, как правило, отмечаются низкие показатели pH мочи, снижение уровня кальция в моче и объема мочи. Все перечисленные нарушения приводят к значительному пересыщению оксалата кальция, кристаллурии и камнеобразованию. К специфическим профилактическим мерам относятся:

- ограничение потребления пищи, богатой оксалатами [504];
- ограничение потребления жиров [504];
- прием препаратов кальция во время еды, чтобы обеспечить связывание оксалата с кальцием в кишечнике [508, 556–558];
- достаточное потребление жидкости для компенсации потери жидкости вследствие диареи;
- терапия щелочными цитратами для повышения pH мочи и содержания цитратов.

4.6.4.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению кишечной гипероксалурии

Резюме по данным литературы	**УД**
Калия цитрат эффективен для повышения уровня цитрата и pH мочи	3
Дополнительный прием кальция с едой способствует формированию комплексов кальция и оксалата в кишечнике	2
Уменьшение потребления жира и оксалатов эффективно при мальабсорбции	3

Рекомендации	**СР**
Назначить калия цитрат	Слабая
Рекомендовать пациентам дополнительный прием кальция	Сильная
Рекомендовать пациентам соблюдать диету с пониженным содержанием жира и оксалатов	Слабая

4.6.5. Почечный канальцевый ацидоз [497, 524, 559, 560]

ПКА развивается вследствие нарушения секреции протонов или реабсорбции бикарбонатов в нефронах. Чаще всего камни в почках образуются при дистальном ПКА 1-го типа. На рисунке 4.4 представлена схема диагностики ПКА. В таблице 4.7 приводятся приобретенные и врожденные причины ПКА [542–544].

** Альтернативой служит тест с нагрузкой хлоридом аммония в дозе 0,05 г/кг массы тела в течение 3 дней, который дает сопоставимые результаты и может лучше переноситься пациентами. Второй альтернативой в таких случаях является тест с фуросемидом.*

Рис. 4.4. Диагностика ПКА

ПКА может быть наследственным и приобретенным. Причины приобретенного ПКА включают обструктивную уропатию, рецидивирующий пиелонефрит, острый канальцевый некроз, трансплантацию почки, анальгетическую нефропатию, саркоидоз, идиопатическую гиперкальциурию, первичную ГПТ и лекарственно-индуцированные случаи (например, при приеме зонисамида). В таблице 4.7 представлены наследственные причины ПКА.

Таблица 4.7. Наследственные причины ПКА

Тип наследования	**Ген/продукт гена/функция**	**Фенотип**
Аутосомно-доминантный	SLC4A1/AE1/Cl- бикарбонатный обменник	Гиперкальциурия, гипокалиемия, остеомаляция
Аутосомно-рецессивный с потерей слуха	ATP6V1B1/B1 субъединица вакуолярной H{+}-АТФ-азы/секреция протонов	Гиперкальциурия, гипокалиемия, рахит
Аутомосомно-рецессивный	ATP6V0A4/A4 субъединица вакуолярной H{+}-АТФазы/секреция протонов	Гиперкальциурия, гипокалиемия, рахит

Главная задача терапии заключается в восстановлении кислотно-щелочного равновесия. Несмотря на высокий уровень pH мочи при ПКА, подщелачивание с помощью щелочных цитратов или бикарбоната натрия является основным способом нормализации метаболических процессов (внутриклеточного ацидоза), вызывающих камнеобразование (табл. 4.8). Щелочная нагрузка снижает канальцевую реабсорбцию цитрата, что в свою очередь приводит к нормализации выведения цитрата и в то же время к снижению обмена кальция.

В случае полного ПКА эффективность лечения можно контролировать с помощью газового анализа крови (избыток оснований ± 2,0 ммоль/л). Если после восстановления кислотно-щелочного равновесия экскреция кальция остается повышенной (> 8 ммоль/сут), необходимо назначить тиазиды для снижения уровня экскреции кальция с мочой.

Таблица 4.8. Медикаментозное лечение ПКА

Биохимический фактор риска	**Показание к медикаментозному лечению**	**Схема лечения**
Гиперкальциурия	Экскреция кальция > 8 ммоль/сут	Гидрохлоротиазид: • у взрослых в начальной дозе 25 мг/сут с повышением до 50 мг/сут • у детей 0,5–1 мг/кг/сут Альтернатива у взрослых: • хлорталидон 25 мг/сут • индапамид 2,5 мг/сут
Неадекватный pH мочи	Внутриклеточный ацидоз в нефронах	Щелочной цитрат 9–12 г/сут, разделенных на три дозы или бикарбонат натрия 1,5 г 3 раза в день

4.6.5.1. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению ПКА

Резюме по данным литературы	**УД**
Калия цитрат эффективен при ПКА для коррекции внутриклеточного ацидоза	2b
Тиазиды и калия цитрат эффективны при гиперкальциурии	1a

Фактор риска в моче и предлагаемое лечение ПКА	**СР**
Назначить калия цитрат при дистальном ПКА	Слабая
Назначить тиазид + калия цитрат при гиперкальциурии	Сильная

4.6.6. Нефрокальциноз [561]

Термином «нефрокальциноз» (НК) обозначают повышенное отложение кристаллов в корковом и мозговом веществе почек. Это заболевание может развиваться самостоятельно или сопровождаться образованием камней. НК связан с различными нарушениями обмена веществ. К основным факторам риска относят ГПТ, ПГ, ПКА, нарушения обмена витамина D, гиперкальциурию и гипоцитратурию неясного происхождения, а также генетические нарушения, включая болезнь Дента, синдром Барттера и медуллярно-губчатую почку. Поскольку этиология НК может быть различной, не существует единой стандартной терапии этого заболевания. Лечение должно быть направлено на коррекцию метаболических и генетических нарушений, лежащих в его основе, и минимизацию биохимических факторов риска.

4.6.6.1. Диагностика

Для постановки диагноза необходимо выполнить анализ крови на ПТГ (в случае повышенного уровня кальция), витамин D и метаболиты, витамин A, натрий, калий, магний, хлорид и газовый анализ крови. Анализ мочи включает определение уровня pH (не менее 4 раз в день), суточного объема, удельного веса, содержания кальция, оксалата, фосфата, мочевой кислоты, магния и цитрата.

4.7. Камни из мочевой кислоты и урата аммония

Все пациенты с камнями из мочевой кислоты и урата аммония относятся к группе высокого риска рецидива [22]. Уратные камни составляют около 10% от всех камней почки [562]. Они связаны с гиперурикозурией или низким уровнем pH. Гиперурикозурия может быть вызвана особенностями питания, эндогенным избыточным образованием (ферментными нарушениями), миелопролиферативными заболеваниями, синдромом лизиса опухоли, лекарственными препаратами, подагрой или катаболическим обменом веществ [563]. Низкий уровень pH, как правило, связан со снижением экскреции аммония (инсулинорезистентность или подагра), эндогенным избыточным образованием (инсулинорезистентность, метаболический синдром или лактоацидоз, вызванный нагрузкой), повышенным содержанием кислот в пище (большое количество животного белка) или значительной потерей оснований (диарея) [563].

Камни из урата аммония встречаются крайне редко, составляя < 1% от камней всех типов. Они связаны с ИМВП, мальабсорбцией (воспалительные заболевания кишечника, илеостома или частое использование слабительных), дефицитом калия, гипокалиемией и недоеданием.

Рекомендации по камням из мочевой кислоты и урата аммония основаны на данных 3-го и 4-го уровня доказательности.

4.7.1. Диагностика

На рисунке 4.5 представлен алгоритм диагностики и лечения камней из мочевой кислоты и урата аммония. Необходимо проведение анализа крови на креатинин, калий и мочевую кислоту. Анализ мочи включает измерение объема, pH и удельного веса мочи, а также уровня мочевой кислоты. В случае камней из урата аммония выполняется посев мочи на стерильность.

4.7.2. Интерпретация результатов

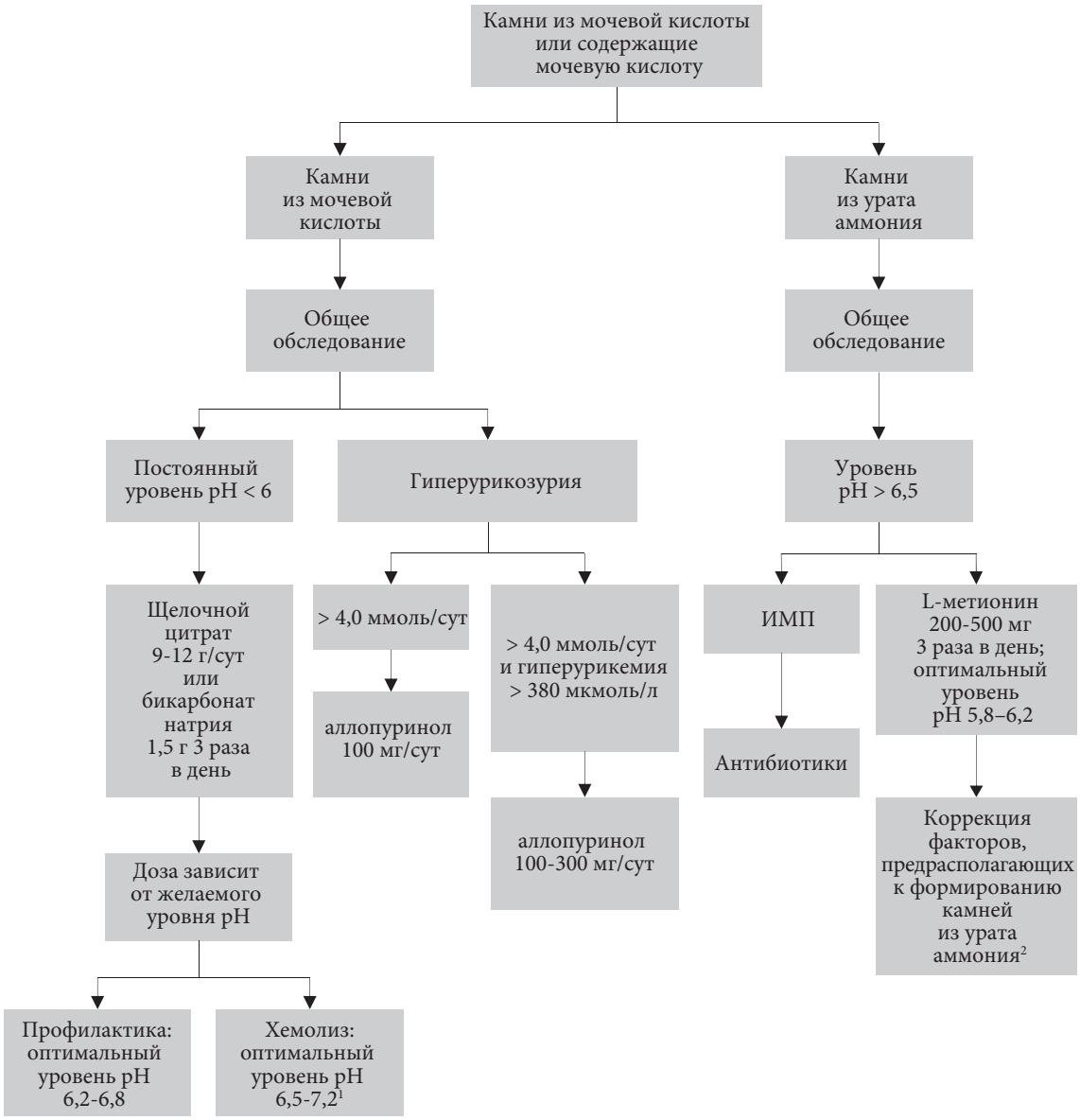
Образование камней из мочевой кислоты и урата аммония происходит при совершенно различных биохимических условиях. Постоянно низкий уровень pH мочи (< 5,8) способствует кристаллизации мочевой кислоты.

Гиперурикозурия определяется как экскреция мочевой кислоты ≥ 4 ммоль/сут у взрослых и > 0,12 ммоль/кг/сут у детей. У пациентов может отмечаться гиперурикемия, однако убедительные данные о ее связи с образованием камней отсутствуют [564].

Образование камней из оксалата кальция при гиперурикозурии можно дифференцировать от камней из мочевой кислоты по кислотности мочи. Уровень pH мочи при камнях из оксалата кальция обычно составляет > 5,5, а при камнях из мочевой кислоты < 5,5. В редких случаях чистые камни из мочевой кислоты образуются при отсутствии гиперурикозурии [565, 566]. Кристаллизация урата аммония происходит при pH мочи > 6,5, высоком уровне мочевой кислоты, когда аммоний выступает в роли катиона [567–569].

4.7.3. Специфическое лечение

Рекомендуется соблюдать общие профилактические меры в отношении потребления жидкости и питания. При камнях, вызванных гиперурикозурией, следует ограничивать потребление пуринов. Медикаментозные методы лечения представлены на рис. 4.5 [22, 480, 562, 563, 565–574]. При камнях из мочевой кислоты аллопуринол может изменить кристаллическую решетку камня у пациентов с подагрой, которая становится похожей на таковую у больных без подагры [575].



[1] *При более высоком уровне pH могут образовываться камни из фосфата кальция.*
[2] *При повышенной экскреции мочевой кислоты эффективен аллопуринол.*

Рис. 4.5. Алгоритм диагностики и лечения при камнях из мочевой кислоты и урата аммония

4.7.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению камней из мочевой кислоты и урата аммония

Резюме по данным литературы	**УД**
Цитрат калия эффективен для подщелачивания мочи у пациентов, у которых образуются камни из мочевой кислоты	3
Аллопуринол эффективен у пациентов с гиперурикемией, у которых образуются камни из мочевой кислоты	1b

Рекомендации	**СР**
Цитрат калия показан для подщелачивания мочи у пациентов, у которых образуются камни из мочевой кислоты	Сильная
Аллопуринол показан пациентам с гиперурикемией, у которых образуются камни из мочевой кислоты	Сильная

4.8. Струвитные и инфекционные камни

Все пациенты с инфекционными камнями относятся к группе высокого риска развития рецидива. Струвитные камни составляют от 2 до 15% всех камней, направленных на анализ. Камни, которые

содержат струвит, могут формироваться самостоятельно или расти на уже имеющихся камнях, которые инфицированы бактериями, расщепляющими мочевину [576]. Ряд факторов предрасполагают пациентов к образованию струвитных камней (табл. 4.9) [577].

4.8.1. Диагностика

Необходимо выполнить анализ крови на креатинин, а анализ мочи должен включать измерение pH и бактериальный посев.

Интерпретация

Инфекционные камни состоят из струвита, и/или карбонатапатита, и/или урата аммония. Бактериологический анализ мочи, как правило, показывает присутствие уреазопродуцирующих бактерий (табл. 4.10). Карбонатапатит начинает кристаллизоваться при уровне pH > 6,8. Струвит выпадает в осадок только при pH > 7,2 [578, 579]. Proteus mirabilis выделяется более чем в половине случаев ИМВП, вызванной уреазопродуцирующими бактериями [580, 581].

4.8.2. Специфическое лечение

Рекомендуется соблюдать общие профилактические меры в отношении потребления жидкости и питания. К специфическим методам лечения относятся максимально полное хирургическое удаление камня [577], короткий или длительный курс антибактериальной терапии [582], подкисление мочи с помощью метионина [529] или хлорида аммония [583] и угнетение уреазы [584, 585]. В редких случаях при особо тяжелой инфекции возможно назначение ацетогидроксамовой кислоты [584, 585] (рис. 4.6), однако она зарегистрирована/одобрена не во всех странах Европы.

Настоятельно рекомендуется проводить эрадикацию инфекции после полного удаления камня. В литературе представлены противоречивые данные по длительности антибактериальной терапии в послеоперационном периоде.

4.8.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению инфекционных камней

Резюме по данным литературы	**УД**
Максимально полное хирургическое удаление камней для снижения риска персистенции инфекции	3–4
Короткий курс антибиотиков после удаления камня	3
Хлорид аммония по 1 г 2–3 раза в день позволяет снизить pH мочи для профилактики рецидива инфекции	3
В качестве альтернативы хлориду аммония для подкисления мочи с целью профилактики рецидива инфекции можно назначить метионин по 200–500 мг 1–3 раза в день	3
Рассмотреть назначение ингибиторов уреазы в случае особо тяжелой инфекции (если зарегистрированы)	1b

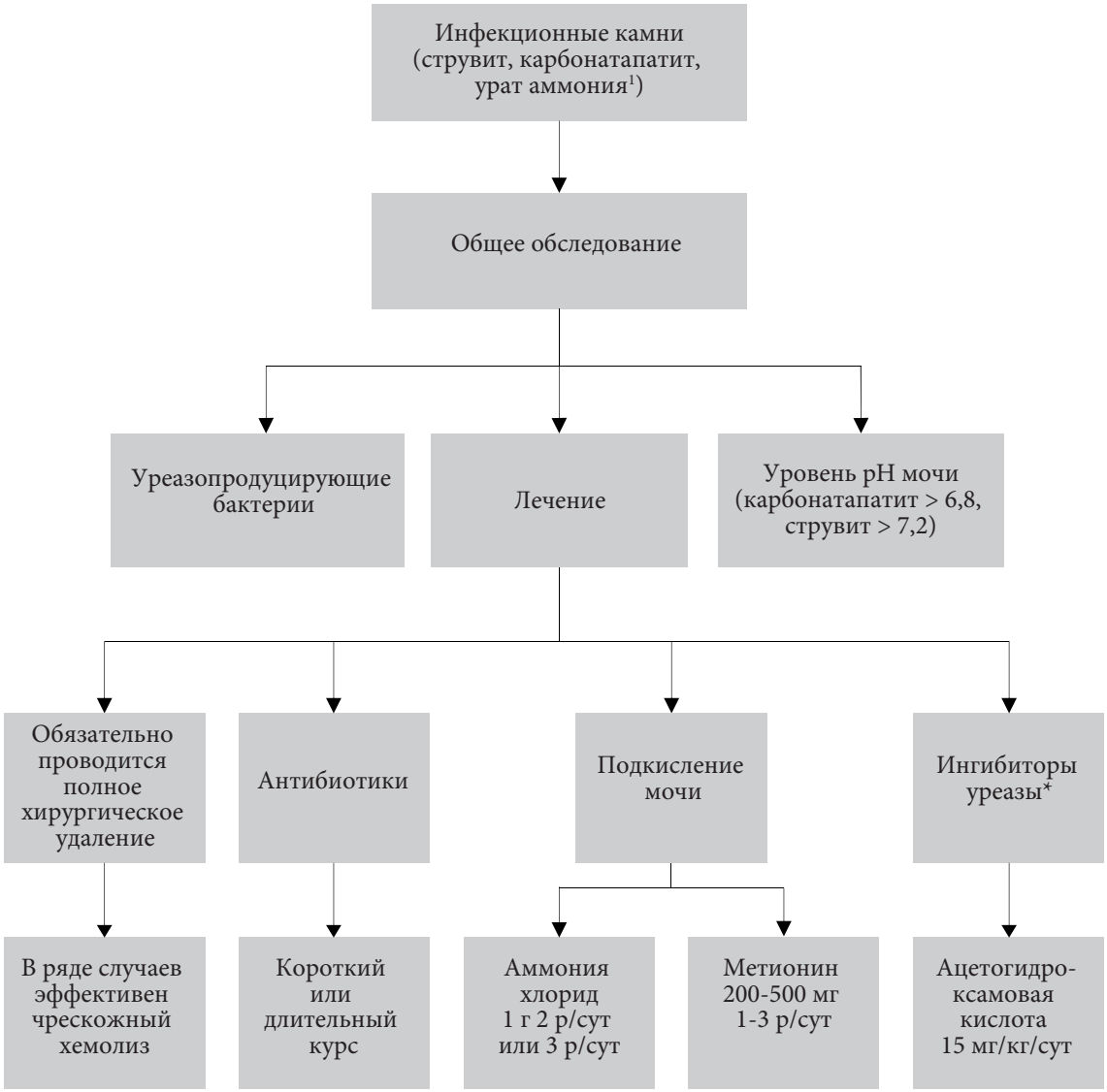
Рекомендации	**СР**
Максимально полное хирургическое удаление камней	Сильная
Длительный курс антибиотиков при персистирующей инфекции	Сильная
Подкисление мочи: хлорид аммония 1 г 2–3 раза в день	Слабая
В качестве альтернативы для подкисления мочи: метионин 200–500 мг 1–3 раза в день	Слабая

Таблица 4.9. Факторы, предрасполагающие к образованию струвитных камней

Нейрогенный мочевой пузырь
Повреждение спинного мозга/паралич
Континентная деривация мочи
Илеальный кондуит
Инородное тело
Мочекаменная болезнь
Постоянный уретральный катетер
Стриктура уретры
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы
Дивертикул мочевого пузыря
Цистоцеле
Дивертикул чашки
Обструкция ЛМС

Таблица 4.10. Наиболее важные виды уреазопродуцирующих бактерий

Облигатные уреазопродуцирующие бактерии (> 98%)
• *Proteus* spp. • *Providencia rettgeri* • *Morganella morganii* • *Corynebacterium urealyticum* • *Ureaplasma urealyticum*
Факультативные уреазопродуцирующие бактерии
• *Enterobacter gergoviae* • *Klebsiella* spp. • *Providencia stuartii* • *Serratia marcescens* • *Staphylococcus* spp.
ВНИМАНИЕ Примерно 0–5% штаммов *Escherichia coli, Entercoccus* и *Pseudomonas aeruginosa* могут вырабатывать уреазу



[1] *Обсуждается в разделе камней из мочевой кислоты*
* *Если зарегистрированы*

Рис. 4.6. Алгоритм диагностики и лечения при инфекционных камнях

4.9. Цистиновые камни

Цистиновые камни составляют 1–2% всех камней у взрослых и 6–8% камней у детей [32, 586]. Все пациенты с цистиновыми камнями относятся к группе высокого риска рецидива.

4.9.1. Диагностика

Необходимо выполнить анализ крови на креатинин, а анализ мочи должен включать измерение объема, pH и удельного веса, а также содержания цистина.

Интерпретация

- Кристаллизация цистина в моче происходит спонтанно из-за его плохой растворимости при физиологическом уровне pH.
- Растворимость цистина зависит исключительно от pH мочи: при pH 6,0 предел растворимости составляет 1,33 ммоль/л.
- Рутинное проведение анализа на цистин нецелесообразно.
- Клинические проявления у пациентов с цистинурией не отличаются в зависимости от фенотипа или генотипа [587].
- Пациентам с цистинурией не обязательно проводить генотипирование при коррекции цистинурии [588, 589].
- Редуктивное лечение направлено на расщепление дисульфида цистеина. Для оценки эффективности крайне важно проводить дифференциацию цистина, цистеина и лекарственно-цистеиновых комплексов. Различные комплексы, образовавшиеся на фоне лечения, можно дифференцировать только с помощью аналитических методов на основе высокоэффективной жидкостной хроматографии.
- Диагноз устанавливают на основании анализа камня. Только в 20–25% образцов мочи у пациентов с цистинурией определяются типичные шестиугольные кристаллы [590].
- Качественный колориметрический тест с цианид-нитропруссидом позволяет определить цистин при пороговой концентрации 75 мг/л. Чувствительность метода составляет 72%, специфичность – 95%. Ложноположительные результаты возможны у пациентов с синдромом Фанкони или гомоцистинурией или больных, которые принимают различные препараты, включая ампициллин или сульфамидные препараты [591].
- Количественная оценка суточной экскреции цистина подтверждает диагноз при отсутствии результатов анализа камня.
- Повышенным считается уровень более 30 мг/сут [592, 593].

4.9.2. Специфическое лечение

Рекомендуется соблюдать общие профилактические меры в отношении потребления жидкости и питания. Хотя теоретически ограничение потребления метионина может способствовать снижению уровня цистина в моче, маловероятно, что пациенты будут в достаточной мере придерживаться такой диеты. В отличие от этого гораздо легче достичь ограничения потребления натрия, что более эффективно для уменьшения уровня цистина в моче. Обычно рекомендуется употреблять не более 2 г натрия в день [594]. Крайне важным является повышение диуреза. Суточный объем мочи должен составлять не менее 3 литров [587, 590, 594, 595]. Для этого необходимо равномерно в течение дня потреблять большое количество жидкости.

4.9.2.1. Медикаментозное лечение при цистиновых камнях

Основной способ предотвращения кристаллизации цистина заключается в поддержании уровня pH > 7,5, чтобы повысить растворимость цистина, и обеспечении соответствующего восполнения жидкости – не менее 3,5 л/сут для взрослых и 1,5 л/м2 поверхности тела для детей [587, 590, 594, 595].

Содержание свободного цистина можно снизить при помощи восстановительного фермента, действие которого заключается в расщеплении дисульфида цистина.

В настоящее время оптимальным препаратом для снижения уровня цистина считается тиопронин. Однако из-за побочных эффектов тиопронина пациенты зачастую либо прекращают прием препарата, например, при развитии нефритического синдрома, либо плохо придерживаются схемы лечения, особенно при длительном курсе.

После тщательной оценки риска развития ранней тахифилаксии и следующего за ней феномена «ускользания» (снижения терапевтического эффекта), а также риска рецидива рекомендуется назначать тиопронин при экскреции цистина ≥ 3,0 ммоль/сут или в случаях рецидива камнеобразования, без эффекта от других профилактических мероприятий [587, 590, 594, 595].

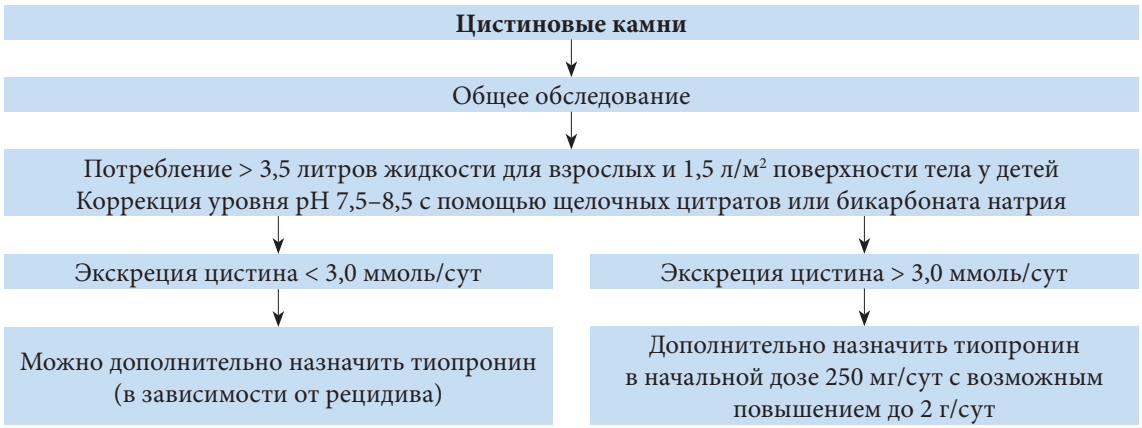


Рис. 4.7. Коррекция метаболических нарушений при цистиновых камнях

4.9.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению цистиновых камней

Резюме по данным литературы	**УД**
Для растворения цистиновых камней необходимо увеличить прием жидкости, чтобы суточный диурез превышал 3 литра	3–4
Для повышения уровня pH > 7,5 назначают калия цитрат в дозе 3–10 ммоль 2–3 раза в сутки	3
Тиопронин в дозе 250–2000 мг/сут используют для уменьшения образования камней при экскреции цистина > 3 ммоль/сут или неэффективности других мер	3

Рекомендация	
Методы лечения	СР
Разведение мочи Рекомендуется большое потребление жидкости, чтобы суточный диурез превышал 3 литра. Для этого следует выпивать не менее 150 мл жидкости в час	Сильная
Подщелачивание При экскреции цистина менее 3 ммоль/сут следует назначать цитрат калия 3–10 ммоль 2–3 раза в день для достижения pH > 7,5	Сильная
Комплексообразование с цистином При экскреции цистина более 3 ммоль/сут или неэффективности других методов дополнительно назначить тиопронин 250–2000 мг/сут	Сильная

4.10. Камни из 2,8-дигидроксиаденина и ксантиновые камни [22]

Все пациенты с камнями из 2,8-дигидроксиаденина и ксантина относятся к группе высокого риска рецидива. Оба вида камней встречаются редко. В целом диагностика и специфическая профилактика аналогичны таковым при камнях из мочевой кислоты.

4.10.1. Камни из 2,8-дигидроксиаденина

Генетически обусловленная недостаточность аденин-фосфорибозилтрансферазы вызывает повышенное выведение с мочой плохо растворимого 2,8-дигидроксиаденина. Возможным методом лечения является аллопуринол в высоких дозах, однако его следует применять только под динамическим лабораторным контролем [596].

4.10.2. Ксантиновые камни

У пациентов с ксантиновыми камнями, как правило, отмечается значительное понижение уровня мочевой кислоты в крови. В настоящее время лекарственные препараты для коррекции этого состояния отсутствуют.

4.10.3. Потребление жидкости и питание

Рекомендуется соблюдать общие профилактические меры. Поскольку фармакологическая коррекция затруднительна, необходимо поддерживать оптимальный удельный вес мочи на уровне < 1,010 с помощью большого потребления жидкости. Ограниченное потребление продуктов, богатых пуринами, позволяет снизить риск спонтанной кристаллизации в моче.

4.11. Лекарственные камни [515]

Лекарственные камни образуются вследствие приема лекарственных препаратов [599] (табл. 4.11). Выделяют два вида лекарственных камней:

- образованные в результате кристаллизации соединений препарата;
- образованные вследствие неблагоприятных изменений состава мочи под действием препарата.

Таблица 4.11. Препараты, вызывающие образование камней

Активные соединения, которые кристаллизуются в моче	Вещества, влияющие на состав мочи
• Аллопуринол/оксипуринол	• Ацетазоламид
• Амоксициллин/ампициллин	• Аллопуринол
• Цефтриаксон	• Гидроокись алюминия и магния
• Хинолоны	• Аскорбиновая кислота
• Эфедрин	• Кальций
• Индинавир	• Фуросемид
• Трисиликат магния	• Слабительные средства
• Сульфонамид	• Метоксифлуран
• Триамтерен	• Витамин D
• Зонисамид	• Топирамат

4.12. Матриксные камни

Чистые матриксные камни встречаются крайне редко, и в литературе описано менее 70 случаев, чаще у женщин. Основные факторы риска включают рецидивные ИМП, особенно вследствие Proteous mirabilis или Escherichia coli, операции по поводу камней почки в анамнезе, хроническую почечную недостаточность и гемодиализ. Полное эндоурологическое удаление, как правило, посредством чрескожного доступа имеет важнейшее значение. Учитывая низкую встречаемость матриксных камней, нельзя дать рекомендации по специфическим режимам профилактики. Чаще всего проводится устранение инфекции и профилактическое назначение антибиотиков [598].

4.13. Камни неизвестного состава [16]

Первым этапом в определении факторов риска является тщательный сбор анамнеза (см. раздел 4.13.1).

Диагностическое обследование начинается с УЗИ обеих почек, чтобы определить наличие или отсутствие камней. Если при УЗИ обнаруживаются камни, взрослым пациентам проводят обзорную урографию и мультиспиральную КТ без контраста, чтобы дифференцировать камни с содержанием кальция и без него.

При помощи анализа крови можно получить данные о серьезных метаболических и органических нарушениях, включая почечную недостаточность, ГПТ или другие гиперкальциемические состояния и гиперурикемию. У детей, кроме этого, проводится обследование на гипероксалемию.

Для исследования мочи выполняется стандартный анализ с помощью тест-полоски, как описано выше. При наличии признаков инфекции проводится бактериальный посев мочи. Постоянный уровень pH мочи < 5,8 в течение всего дня способствует кристаллизации мочевой кислоты. Постоянный уровень pH мочи > 5,8 в течение дня свидетельствует о ПКА, при условии исключения ИМП [559, 560].

Микроскопия осадка мочи позволяет обнаружить редкие виды камней, поскольку присутствие кристаллов 2,8-дигидроксиаденина, цистина и ксантина патогномонично для соответствующих камней. При сомнениях в наличии цистина для его выявления в моче проводится качественный колориметрический тест с цианид-нитропруссидом. Чувствительность метода составляет 72%, специфичность – 95%. Ложноположительные результаты возможны у пациентов с синдромом Фанкони или гомоцистинурией или больных, которые принимают различные препараты, включая ампициллин или сульфамидные препараты [591, 599].

На основании перечисленных анализов можно определить наиболее вероятный вид конкремента и назначить соответствующее обследование. Однако при наличии камней или песка, отошедших у пациента, следует провести их анализ для подтверждения или корректировки диагноза.

4.13.1. Рекомендации по обследованию пациентов при камнях неизвестного состава

Тип исследования	Вид исследования [16, 22, 64, 515]	СР
Сбор анамнеза	• Камни в анамнезе (в том числе семейный анамнез) • Особенности питания • Медицинский анамнез	Сильная
Методы визуализации	• УЗИ при подозрении на камни • КТ без контраста • Определение плотности по шкале Хаунсфилда предоставляет информацию о возможном составе камня	Сильная
Анализ крови	• Креатинин • Кальций (ионизированный кальций или общий кальций + альбумин) • Мочевая кислота	Сильная
Анализ мочи	• pH мочи (измерение после каждого мочеиспускания, не менее 4 раз в день) • Тест-полоска: лейкоциты, эритроциты, нитрит, белок, pH, удельный вес • Бактериальный посев мочи • Микроскопия осадка мочи (утренней мочи) • Тест с цианид-нитропруссидом (для исключения цистина) Дальнейшее исследование зависит от результатов вышеприведенных тестов	Сильная

5. Литература (представлена в конце издания)

6. Конфликт интересов

Все члены рабочей группы ЕАУ по недержанию мочи предоставили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация доступна на сайте Европейской ассоциации урологов: http://www.uroweb.org/guidelines/. Данные рекомендации были созданы при финансовой поддержке ЕАУ. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. ЕАУ – некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций ЕАУ не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.

7. Информация по цитированию

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

Ссылка на полную версию рекомендаций оформляется следующим образом:
EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress, Amsterdam, the Netherlands, 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.

Если требуется издатель и/или местоположение:
EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/

Ссылки на отдельные рекомендации оформляются следующим образом:
Имена авторов. Название источника. Тип публикации. ISBN. Издатель и его местоположение, год.

Клинические рекомендации по камням мочевого пузыря

C. Türk (председатель), J.F. Donaldson, A. Neisius, A. Petrik, C. Seitz, A. Skolarikos (вице-председатель), K. Thomas

Помощники в составлении рекомендаций: Y. Ruhayel

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: ???

© Европейская ассоциация урологов, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ 3
   - 1.1. Цели и задачи 3
   - 1.2. Состав рабочей группы 3
   - 1.3. Доступные публикации 3
   - 1.4. История публикаций и резюме по изменениям 3
     - 1.4.1. История публикаций 3
2. МЕТОДЫ 3
   - 2.1. Поиск данных 3
   - 2.2. Рецензирование 4
3. РЕКОМЕНДАЦИИ 4
   - 3.1. Распространенность, этиология и факторы риска 4
   - 3.2. Клиническая картина 5
   - 3.3. Диагностика 5
     - 3.3.1. Инструментальные методы диагностики камней мочевого пузыря 5
     - 3.3.2. Определение причины образования камней мочевого пузыря 5
   - 3.4. Лечение 6
     - 3.4.1. Консервативное лечение и показания для хирургического лечения 6
     - 3.3.2. Медикаментозная терапия 6
     - 3.4.3. Хирургическое лечение камней мочевого пузыря 6
       - 3.4.3.1. Открытая цистолитотомия 6
       - 3.4.3.2. Трансуретральная цистолитотрипсия 6
       - 3.3.3.2.1. Трансуретральная цистолитотрипсия у взрослых пациентов 6
       - 3.4.3.2.1.1. Методы фрагментации камня при трансуретральной цистолитотрипсии у взрослых пациентов 7
       - 3.4.3.3. Чрескожная цистолитотрипсия 7
       - 3.4.3.3.1. Чрескожная цистолитотрипсия у взрослых пациентов 7
       - 3.4.3.3.2. Чрескожная цистолитотрипсия у детей 7
       - 3.3.3.4. Ударно-волновая литотрипсия 8
       - 3.3.3.4.1. Ударно-волновая литотрипсия у взрослых пациентов 8
       - 3.3.3.4.2. Ударно-волновая литотрипсия у детей 8
       - 3.4.3.5. Лапароскопическая цистолитотомия 8
     - 3.3.4. Лечение камней мочевого пузыря, развивающихся вторично к инфравезикальной обструкции у мужчин 8
     - 3.4.5. Реконструкция мочевыводящих путей и особые случаи 8
       - 3.4.5.1. Нейрогенный мочевой пузырь 8
       - 3.4.5.2. Аугментация мочевого пузыря 9
       - 3.4.5.3. Деривация мочи 9
       - 3.4.5.4. Лечение пациентов после аугментации мочевого пузыря или деривации мочи 9
4. НАБЛЮДЕНИЕ 9
5. ЛИТЕРАТУРА 12
6. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ 12
7. ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ 12

1. Введение

1.1. Цели и задачи

Настоящие рекомендации подготовлены рабочей группой Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) по камням мочевого пузыря, входящей в состав рабочей группы по мочекаменной болезни (МКБ), с целью помочь урологам в ведении больных с камнями мочевого пузыря, в том числе после реконструкции с использованием сегментов кишечника, основываясь на данных доказательной медицины, а также помочь внедрить указанные рекомендации в клиническую практику. Лечение камней верхних мочевыводящих путей описано в отдельных рекомендациях по МКБ.

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

Рекомендации не являются обязательными для соблюдения и не рассматриваются как юридический стандарт оказания помощи.

1.2. Состав рабочей группы

Рабочая группа ЕАУ по камням мочевого пузыря состоит из международной команды экспертов, обладающих опытом в этой области. Все эксперты, которые принимали участие в создании документа, направили заявление о возможном конфликте интересов, которое можно посмотреть на сайте ЕАУ: http://uroweb.org/guideline/bladderstones/.

1.3. Доступные публикации

Доступны краткие рекомендации как в печатном виде, так и в различных версиях для мобильных устройств на базе iOS и Android. Это сокращенные версии, которые требуют обращения к полному тексту рекомендаций. Рабочая группа по МКБ также опубликовала ряд научных статей в журнале European Urology [1–3]. Все документы доступны на сайте ЕАУ: http://uroweb.org/guideline/bladderstones/.

1.4. История публикаций и резюме по изменениям

1.4.1. История публикаций

Первые рекомендации по камням мочевого пузыря были впервые опубликованы в 2019 г. Настоящее печатное издание представляет собой полное обновление рекомендаций 2019 г. 1.4.2. Резюме по изменениям

Во всем документе проанализирована и обновлена литература (см. ниже раздел «Методы»).

Текст всех разделов рекомендаций по камням мочевого пузыря 2020 г. проанализирован и при необходимости перефразирован; в частности, значительно пересмотрена информация по метаболическим факторам в разделе 3.1 «Распространенность, этиология и факторы риска». Полностью пересмотрены и обновлены резюме по данным литературы и рекомендации.

2. Методы

2.1. Поиск данных

При подготовке рекомендаций по камням мочевого пузыря 2019 г. проведен структурированный литературный поиск, включая данные низкого уровня, с целью освещения всех аспектов лечения камней мочевого пузыря. Рабочая группа проанализировала публикации с 1970 г. по декабрь 2018 г. При подготовке рекомендаций 2020 г. проведен литературный поиск до февраля 2019 г. Поисковая стратегия опубликована по адресу: http://uroweb.org/guideline/urolithiasis/?type=appendices-publications [4].

Главы по лечению камней мочевого пузыря у взрослых и детей написаны на основании результатов систематических обзоров.

Информацию по методологии можно найти в общем разделе «Методология» настоящего печатного издания или в онлайн-версии на сайте ЕАУ: http://www.uroweb.org/guideline/. По указанному адресу также можно просмотреть список ассоциаций, которые оказали поддержку в составлении рекомендаций ЕАУ.

Для каждой рекомендации в онлайн-режиме заполняется форма для определения силы, с учетом ряда основных элементов, на основании модифицированной методологии GRADE [5–7]. Сила рекомендаций определяется с учетом следующих основных элементов:

1) общее качество данных в поддержку рекомендаций; ссылки, используемые в этом тексте, градируются по степени согласно системе, модифицированной из классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах [8];
2) выраженность эффекта (индивидуальный или комбинированный эффект);
3) убедительность результатов (точность, согласованность, неоднородность и другие статистические или связанные с исследованиями факторы);
4) баланс между желательными и нежелательными исходами;
5) влияние ценностей и предпочтений пациента на вмешательство;
6) точность этих ценностей и предпочтений пациента.

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

Дополнительную информацию по методологии можно найти в общем разделе «Методология» настоящего печатного издания или в онлайн-версии на сайте ЕАУ: http://www.uroweb.org/guideline/. По указанному адресу также можно просмотреть список ассоциаций, которые оказали поддержку в составлении рекомендаций ЕАУ.

2.2. Рецензирование

Настоящий документ прошел рецензирование перед публикацией в 2019 г.

3. Рекомендации

3.1. Распространенность, этиология и факторы риска

Камни мочевого пузыря составляют около 5% всех камней мочевыводящей системы [9], и в развитых странах на них приходится 8% летальных исходов, связанных с МКБ [10]. Показатели встречаемости выше в развивающихся странах [11]. Камни мочевого пузыря выявляются чаще у мужчин, чем у женщин, с соотношением от 10:1 до 4:1 [12, 13]. Распределение по возрасту имеет бимодальный характер: первый пик встречаемости у детей в возрасте 3 лет в развивающихся странах [12, 14], второй пик во взрослом возрасте – 60 лет [13].

Этиология и патогенез камней мочевого пузыря, как правило, имеют многофакторный характер. Камни классифицируются как первичные, вторичные и мигрировавшие [15]. Первичные, или эндемические, камни мочевого пузыря развиваются при отсутствии сопутствующей патологии мочевыводящей системы, обычно у детей в регионах с недостатком в рационе животного белка, низким потреблением жидкости и хронической диареей [16].

Вторичные камни мочевого пузыря образуются при наличии других нарушений мочевыводящих путей, например, инфравезикальной обструкции, нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, хронической бактериурии, инородных тел (включая катетеры), дивертикулов, аугментации мочевого пузыря или после деривации мочи. У взрослых пациентов наиболее частым предрасполагающим фактором является инфравезикальная обструкция, которая обусловливает образование от 45 до 79% камней [13, 17–20].

Мигрировавшие камни мочевого пузыря отходят самостоятельно из верхних мочевыводящих путей, где они образовались, и могут выступать в роли узелков для роста в мочевом пузыре. У пациентов с камнями мочевого пузыря в анамнезе чаще встречается МКБ и выявляются факторы риска образования камней [21].

Различные метаболические изменения в моче могут повышать риск образования камней во всех отделах мочевыводящей системы, и они подробно описаны в рекомендациях по МКБ [22]. В литературе недостаточно данных о специфических метаболических изменениях, которые предрасполагают к появлению камней мочевого пузыря.

Камни мочевого пузыря выявляются у 3–4,7% пациентов, которым проводится хирургическое лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) [23, 24], 15–36% больных с повреждением спинного мозга [25–27] и 2,2% пациентов с постоянным катетером [28]. По данным другого исследования, из 57 пациентов с хронической задержкой мочи, вызванной ДГПЖ, у 30 мужчин с камнями мочевого пузыря выявлен более высокий уровень мочевой кислоты в моче (2,2 и 0,6 ммоль/л, $p < 0,01$), низкий уровень магния в моче (106 и 167 ммоль/л, $p = 0,01$) и более низкий pH мочи (5,9 и 6,4, $p = 0,02$), чем у 27 больных без камней мочевого пузыря [21]. Таким образом, у пациентов с данными заболеваниями, по всей видимости, имеются изменения состава мочи, предрасполагающие к образованию камней мочевого пузыря.

Метаболические нарушения, которые лежат в основе вторичных камней мочевого пузыря, плохо изучены. При анализе 86 пациентов с ДГПЖ частота кальцийсодержащих камней (оксалатные, фосфатные) составила 42%, магний-аммоний-фосфатных – 33%, уратных – 14%, а камней смешанного состава – 10% [13]. Аналогичные данные получены в других исследованиях [29–31], отчего можно прийти к выводу, что к формированию камней мочевого пузыря предрасполагают различные метаболические факторы.

Метаболические причины образования первичных камней мочевого пузыря описаны плохо и, вероятно, включают несколько факторов. Чаще всего определяется низкий объем мочи вследствие употребления недостаточного количества жидкости [32–34]. В двух исследованиях описаны результаты биохимического анализа суточной мочи у детей с эндемичными камнями мочевого пузыря. В пакистанском исследовании (n = 57) в 89,5% случаев выявлена гипоцитратурия, а в 49% – низкий объем мочи [32]. При этом в индийском исследовании (n = 61) показано, что у детей с камнями мочевого пузыря выше концентрация кальция и уромукоида в моче [33]. В таиландском исследовании сравнивали биохимические изменения суточной мочи у детей из сельской местности с высокой распространенностью камней мочевого пузыря у детей из городской местности. В первой группе был ниже объем диуреза и чаще определялись кристаллы мочевой кислоты и оксалата кальция, несмотря на одинаковую концентрацию кальция, оксалата и мочевой кислоты в обеих группах [34].

3.2. Клиническая картина

Основными симптомами камней мочевого пузыря являются учащенное мочеиспускание, гематурия (как правило, терминальная), дизурия или боль в надлонной области, усиливающиеся в конце акта мочеиспускания. Резкие движения и нагрузки могут усугублять симптомы. Гиперактивность детрузора выявляется у 2/3 мужчин с камнями мочевого пузыря и статистически значимо чаще у больных с крупными камнями (размером > 4 см). Следует отметить, что единственным симптомом камня может быть инфекция мочевыводящих путей [18, 19].

У детей симптомы могут также включать втяжение полового члена, затрудненное мочеиспускание, задержку мочи, энурез и пролапс прямой кишки (вызванный натуживанием вследствие спазмов мочевого пузыря). В 10% случаев камни мочевого пузыря протекают бессимптомно и выявляются случайно [16, 35].

3.3. Диагностика

3.3.1. Инструментальные методы диагностики камней мочевого пузыря

При обзорном снимке общая частота выявления камней мочевого пузыря, подтвержденных при цистоскопии, составляет от 21 до 78% [18, 36]. Камни размером > 2,0 см чаще являются рентгенпозитивными [36]. По результатам обзорного снимка можно определить тактику лечения и наблюдения пациентов [22].

Чувствительность и специфичность ультразвукового исследования (УЗИ) мочевого пузыря в выявлении камней составляют 20–83 и 98–100% соответственно [37, 38]. УЗИ и обзорная урография уступают по чувствительности компьютерной томографии (КТ) [37, 38]. Ни в одном из исследований не сравнивали цистоскопию и КТ. Преимущество цистоскопии состоит в том, что она позволяет выявить другие возможные причины симптомов (например, рак мочевого пузыря), а на КТ также можно диагностировать камни верхних мочевыводящих путей [22, 39].

В литературе представлено недостаточно данных по методам диагностики камней мочевого пузыря, особенно у детей [40, 41]. В разделе 3.3 рекомендаций по МКБ представлена дополнительная информация по диагностике мочекаменной болезни [22]. Не следует забывать о принципе ALARA (настолько мало, насколько возможно), особенно у детей [42].

3.3.2. Определение причины образования камней мочевого пузыря

Перед удалением камней мочевого пузыря необходимо определять причину их образования, поскольку ее устранение позволяет снизить частоту рецидива [43]. Рекомендованный объем обследования до (или во время) удаления камня мочевого пузыря включает:

- физикальное исследование наружных половых органов, периферической нервной системы (включая пальцевое ректальное исследование, оценку перианального тонуса и чувствительности у мужчин);
- урофлоуметрию и объем остаточной мочи;
- анализ мочи тест-полоской, включая pH ± посев мочи;
- метаболическое обследование (см. также рекомендации ЕАУ по мочекаменной болезни, раздел 3.3.2.3), включая уровень креатинина, кальция (ионизированного), мочевой кислоты, натрия, калия крови и общий анализ крови);

- pH мочи;
- анализ камня при первом эпизоде валидированным методом (рентгеновская дифракция или инфракрасная спектроскопия).

В отдельных случаях необходимо также провести дополнительное обследование:

- визуализация верхних мочевыводящих путей (у пациентов с мочекаменной болезнью в анамнезе или болью в поясничной области);
- уретроцистоскопия или уретрография.

3.4. Лечение

3.4.1. Консервативное лечение и показания для хирургического лечения

Бессимптомные мигрирующие камни мочевого пузыря у взрослых пациентов можно оставлять без лечения, особенно при небольшом размере. Хотя показатели самостоятельного отхождения неизвестны, опыт по камням мочеточника свидетельствует о том, чем камни размером < 1 см, вероятно, могут отходить при отсутствии стаза мочи, инфекции или инородных тел [22].

Как правило, первичные и вторичные камни мочевого пузыря вызывают симптомы. Поскольку их самостоятельное отхождение маловероятно, в таких случаях показано хирургическое лечение.

3.3.2. Медикаментозная терапия

В литературе представлено недостаточно данных, чтобы дать рекомендации по медикаментозному лечению камней мочевого пузыря; тем не менее при камнях любой локализации можно следовать общим принципам медикаментозной терапии, представленным в разделе 3.4.9 рекомендаций ЕАУ по мочекаменной болезни [22]. Камни из мочевой кислоты растворяются при достижении постоянного уровня pH > 6,5 на фоне пероральной подщелачивающей терапии. С этой целью, как правило, используют щелочной цитрат или бикарбонат натрия. Во время терапии требуется тщательное наблюдение [22]. Кроме того, описано проведение ирригационного хемолиза через катетер, однако он занимает много времени, может привести к химическому циститу и по этой причине редко применяется [44, 45].

3.4.3. Хирургическое лечение камней мочевого пузыря

Малоинвазивные методы лечения камней мочевого пузыря широко внедрены в клиническую практику и позволяют снизить риск осложнений и уменьшить длительность госпитализации и восстановления. При камнях мочевого пузыря можно выполнять открытые, лапароскопические, робот-ассистированные, эндоскопические (трансуретральные или чрескожные) вмешательства и ударно-волновую литотрипсию [4].

3.4.3.1. Открытая цистолитотомия

Открытая цистолитотомия является эффективным методом, но требует более длительной катетеризации и госпитализации у взрослых и детей по сравнению со всеми другими методами лечения [4]. В нерандомизированном исследовании у детей показано, что бездренажная цистолитотомия (без страховых дренажей и катетера с ушиванием стенки двухрядным швом) имеет преимущество перед стандартной цистолитотомией по длительности госпитализации. Различия по отдаленным или интраоперационным осложнениям были статистически незначимыми, при условии отсутствия в анамнезе инфекции мочевыводящих путей, рецидивирующих камней или операций по поводу аноректальных мальформаций (или других патологий) [46].

3.4.3.2. Трансуретральная цистолитотрипсия

У взрослых и детей трансуретральная цистолитотрипсия имеет сопоставимо высокую эффективность и выглядит безопасным методом, с очень низким риском незапланированных вмешательств и серьезных послеоперационных и отдаленных осложнений [4].

3.3.3.2.1. Трансуретральная цистолитотрипсия у взрослых пациентов

В метаанализе, включавшем четыре рандомизированных исследования (n = 409), показано, что трансуретральная цистолитотрипсия превосходит чрескожную по длительности госпитализации, восстановления и выраженности болевого синдрома при сопоставимой эффективности и осложнениях [4]. По результатам трех рандомизированных исследований, трансуретральная цистолитотрипсия занимает меньше времени при использовании нефроскопа, чем цистоскопа, хотя трансуретральная цистолитотрипсия с использованием цистоскопа проходила медленнее, чем перкутанная [4].

По данным небольшого рандомизированного исследования, после трансуретральной цистолитотрипсии меньше длительность катетеризации, госпитализации и операции, чем после цистолитотомии, при сопоставимой эффективности [4]. Авторы метаанализа четырех рандомизированных исследований пришли к выводу, что трансуретральная цистолитотрипсия занимает меньше времени при использовании нефроскопа, чем цистоскопа, при сопоставимых показателях эффективности, госпитализации, восстановления, болевого синдрома и осложнений [4, 29, 47–49]. В ретроспективном исследовании (n = 107) показано, что трансуретральная цистолитотрипсия занимает меньше времени при использовании резектоскопа ($p < 0,05$), чем цистоскопа [50], что свидетельствует о преимуществе эндоскопа с непрерывным током жидкости.

3.4.3.2.1.1. Методы фрагментации камня при трансуретральной цистолитотрипсии у взрослых пациентов

В систематическом обзоре представлены данные очень низкого качества из пяти нерандомизированных исследований (n = 385), в которых не выявлено различий в эффективности различных методов дробления камней мочевого пузыря при трансуретральной цистолитотрипсии (механическое, лазерное, пневматическое, ультразвуковое, электрогидравлическое или простое отмывание) [4]. Несмотря на низкий риск незапланированных вмешательств или серьезных послеоперационных осложнений и отсутствие различий между методами, в нерандомизированном исследовании показана более низкая эффективность электрогидравлической и механической литотрипсии по сравнению с пневматической или ультразвуковой [51]. Качество данных для всех показателей было очень низким (GRADE) [4].

Как показано в нерандомизированном исследовании (n = 62), отсутствуют различия по длительности операции при использовании гольмиевого лазера мощностью 30 и 100 Вт [30]. При этом лазерная литотрипсия занимает меньше времени, чем пневматическая (медиана 16,6 минуты; ДИ 23,51–9,69, $p < 0,0001$), хотя следует отметить, что лазерная литотрипсия проводилась через резектоскоп, а пневматическая – через цистоскоп [52]. Периодическая/постоянная ирригация может сильнее влиять на время операции, чем метод литотрипсии [4].

Трансуретральная цистолитотрипсия у детей

По данным трех нерандомизированных исследований, у детей после трансуретральной цистолитотрипсии ниже длительность госпитализации и катетеризации по сравнению с открытой цистолитотомией. Эффективность и частота осложнений для обоих методов сопоставимы [4, 53]. В небольшом квазирандомизированном исследовании показано, что при размере камня мочевого пузыря < 1,5 см лазерная литотрипсия занимает меньше времени, чем пневматическая, при одинаковой эффективности [4, 54].

3.4.3.3. Чрескожная цистолитотрипсия

3.4.3.3.1. Чрескожная цистолитотрипсия у взрослых пациентов

В нерандомизированном исследовании, в котором сравнивали чрескожную цистолитотрипсию и цистолитотомию у пациентов со стриктурой уретры, длительность катетеризации и операции, а также объем кровопотери были ниже для эндоскопического метода; во всех случаях в обеих группах камни были полностью удалены [31].

По данным метаанализа четырех рандомизированных исследований, после трансуретральной цистолитотрипсии длительность госпитализации ниже, чем после перкутанной. Время операции для трансуретральной цистолитотрипсии было ниже при использовании нефроскопа. При этом эффективность, частота серьезных послеоперационных осложнений, стриктур уретры, а также повторного лечения были сопоставимы [4].

3.4.3.3.2. Чрескожная цистолитотрипсия у детей

Согласно результатам трех нерандомизированных исследований у детей, после чрескожной цистолитотрипсии ниже длительность госпитализации и катетеризации, но больше время операции и частота периоперационных осложнений, чем после открытой цистолитотомии; показатели эффективности выглядят сопоставимыми [4, 35, 53].

По данным двух небольших нерандомизированных исследований, после чрескожной цистолитотрипсии выше длительность катетеризации и госпитализации, при сопоставимой эффективности [35, 53]. В небольшом нерандомизированном исследовании показано, что после чрескожной цистолитотрипсии статистически незначимо выше риск незапланированных вмешательств (в течение 30 дней) и серьезных послеоперационных осложнений по сравнению с трансуретральной цистолитотрипсией. Выбор операции зависел от возраста и пола, и во всех случаях камни были полностью удалены [35]. В данном исследовании не оценивалась частота стриктур уретры.

3.3.3.4. Ударно-волновая литотрипсия

Дистанционная ударно-волновая литотрипсия (ДУВЛ) представляет собой наименее инвазивный метод лечения [55].

3.3.3.4.1. Ударно-волновая литотрипсия у взрослых пациентов

В нерандомизированных исследованиях показано, что у взрослых пациентов ДУВЛ уступает по эффективности и частоте незапланированных вмешательств трансуретральной цистолитотрипсии, несмотря на использование промывной системы у всех пациентов и эвакуацию фрагментов в 16% случаев [4, 56].

3.3.3.4.2. Ударно-волновая литотрипсия у детей

По данным крупного нерандомизированного исследования, эффективность ДУВЛ ниже, чем трансуретральной цистолитотрипсии и цистолитотомии, хотя в группе ДУВЛ камни были меньшего размера. После цистолитотомии длительность госпитализации выше, чем после ДУВЛ, но она сравнима для ДУВЛ и цистолитотрипсии [57].

3.4.3.5. Лапароскопическая цистолитотомия

У взрослых пациентов применяется лапароскопическая цистолитотомия, которая, как правило, сочетается с аденомэктомией, как стандартной лапароскопической, так и робот-ассистированной [58, 59]. В систематическом обзоре не найдено исследований, в которых бы сравнивали лапароскопическую цистолитотомию с другими вмешательствами [4].

3.3.4. Лечение камней мочевого пузыря, развивающихся вторично к инфравезикальной обструкции у мужчин

Камни мочевого пузыря у мужчин старше 40 лет, как правило, связаны с ДГПЖ, вследствие чего показано устранение инфравезикальной обструкции. Традиционно камни рассматривались в качестве показания для лечения ДГПЖ, однако результаты последних исследований противоречат данному постулату. В нерандомизированном исследовании сравнивали 64 пациента, которым одновременно с трансуретральной цистолитотрипсией проводили трансуретральную резекцию предстательной железы (ТУР ПЖ) или медикаментозную терапию (α-блокаторы в сочетании с ингибиторами 5α-редуктазы или без них). В течение 28 месяцев наблюдения ни у одного из пациентов не развилось рецидива камней, но 34% выполнена ТУР ПЖ. Прогностическим фактором проведения ТУР был большой объем остаточной мочи [60]. В обсервационном исследовании, включавшем 23 пациента, которым после цистолитотрипсии проводилось консервативное лечение ДГПЖ, частота осложнений составила 22%, включая рецидив камней мочевого пузыря в 17% случаев [43].

В крупных исследованиях подтверждена безопасность одновременного выполнения операции по поводу ДГПЖ и камней мочевого пузыря без увеличения риска осложнений [61, 62]. В обсервационном исследовании, включавшем 2271 пациента, которым выполнена ТУР ПЖ, не выявлено различий в осложнениях, за исключением инфекции мочевыводящих путей, которая несколько чаще развивается при одновременном удалении камней мочевого пузыря: 0 и 0,6%, $p = 0{,}044$ [61]. В другом исследовании ($n = 321$), посвященном энуклеации ПЖ гольмиевым лазером (HoLEP), показана более высокая частота недержания мочи в раннем послеоперационном периоде (26,8 и 12,5%, $p = 0{,}03$) [62], но при отдаленном наблюдении различий не отмечалось.

3.4.5. Реконструкция мочевыводящих путей и особые случаи

3.4.5.1. Нейрогенный мочевой пузырь

У пациентов с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, связанной с повреждением спинного мозга или миеломенингоцеле, повышен риск образования камней мочевого пузыря. При повреждении спинного мозга показатели составляют 15–36% в течение 8–10 лет [25–27]. Абсолютный ежегодный риск образования камней у пациентов с катетером составляет 4% по сравнению с 0,2% у больных с сохраненным самостоятельным мочеиспусканием, которым проводится чистая периодическая катетеризация [63]. Цистостома не повышает риск образования камней мочевого пузыря по сравнению с постоянным уретральным катетером [63]. При наличии постоянного уретрального катетера риск появления камней в 6 раз выше, чем при нормальном мочеиспускании [27].

Риск рецидива камней после удаления может достигать 16% в год [63]. В рандомизированном исследовании, включавшем 78 пациентов с повреждением спинного мозга, которые проводили чистую периодическую самокатетеризацию, показано статистически значимое снижение риска развития камней мочевого пузыря в течение 6 месяцев при промывании мочевого пузыря два раза

в неделю (49 и 0%, p < 0,0001), а также частоты симптоматических ИМП (41% и 8%; p = 0,001) [64]. Следует отметить, что в данное исследование не включены пациенты, у которых во время промывания мочевого пузыря развилась автономная дизрефлексия.

3.4.5.2. Аугментация мочевого пузыря

Частота образования камней мочевого пузыря после аугментации составляет 2–44% у взрослых [65–73] и 4–53% у детей [74–86]. Кумулятивная частота образования камней мочевого пузыря через 10 лет составляет 36% [87]. У взрослых пациентов камни появляются в среднем через 24–31 месяц после цистопластики [66, 68, 73], а у детей – в среднем (или после медианы) через 25–68 месяцев [78, 80, 82, 86, 88–90].

Риск камней мочевого пузыря повышается после формирования везикоэнтероцистостомы по методике Mitrofanoff или Monti [66, 71, 72, 77, 78, 80, 87, 91]. Кроме того, они образуются чаще при проведении чистой периодической катетеризации, чем при сохраненном самостоятельном мочеиспускании [70], а также после аугментации мочевого пузыря с использованием сегментов подвздошной или ободочной кишки, чем при формировании мочевого пузыря из сегмента желудка [74, 77, 78, 80].

Частота рецидива камней у взрослых составляет 15–44% [66–68, 70, 73], а у детей – 19–56% [74, 77, 78, 80, 82–84, 90, 91]. Риск рецидива значительно выше в течение первых двух лет, с частотой 12% на пациента в год и последующим снижением показателей с течением времени [90]. Ежедневное промывание мочевого пузыря физиологическим раствором в объеме 250 мл статистически значимо снижает риск образования камней и бактериальной колонизации по сравнению с более низким объемом [69]. В исследовании у детей показано, что промывание 2 раза в неделю физиологическим раствором в объеме 240 мл и раствором гентамицина сульфата 1 раз в неделю (240–480 мг гентамицина на 1 л физиологического раствора, разбавить до 120–240 мл на одно введение, в зависимости от возраста пациента и размера резервуара) позволяет статистически значимо снизить риск камней мочевого пузыря [91].

3.4.5.3. Деривация мочи

Камни мочевого пузыря образуются у 0–3% пациентов после деривации мочи с помощью кондуита, сформированного из подвздошной или ободочной кишки [92, 93]. Частота образования камней в ортотопических резервуарах из сегмента подвздошной кишки (техника Hautmann, hemi-Kock, Studer, T-pouch или w-neobladder) у взрослых составляет 0–34% [70, 92, 94–102], а в ортотопическом резервуаре из сегмента сигмовидной кишки (Reddy) – 4–6% [98, 103]. Риск образования камней после континентной деривации мочи с использованием илеоцекального сегмента (техника Indiana, модифицированная техника Indiana, Kock или Mainz I) у взрослых составляет 4–43% [70, 92, 93, 101, 104, 105]. Средний (или медиана) интервала от реконструкции до выявления камней составляет от 71 до 99 месяцев [97, 106]. У детей частота образования камней после деривации мочи по Mainz II (ректосигмоидный резервуар) составляет около 30% [75], а после формирования подвздошно-кишечного резервуара по Kock – 27% [85].

3.4.5.4. Лечение пациентов после аугментации мочевого пузыря или деривации мочи

Камни можно удалить путем открытой цистолитотомии или эндоскопически [84]. Удаление камней проводится чрескожным или открытым доступом, если размер стомы не позволяет безопасно провести эндоскопические инструменты без риска повреждения удерживающего механизма [84].

В литературе не представлено сравнительных данных по лечению камней после реконструкции нижних мочевыводящих путей или аугментации мочевого пузыря. В двух исследованиях показано, что в данной группе пациентов можно безопасно выполнить чрескожную цистолитотрипсию под контролем УЗИ или КТ [107, 108], с аналогичными преимуществами перед открытой цистолитотомией, как и в случае собственного мочевого пузыря. Частота рецидива камней после полного удаления составляет 10–42% [107, 108], но не зависит от вида операции [73, 77, 78, 80, 83, 90].

4. Наблюдение

К настоящему времени не проводилось исследований, в которых бы сравнивали различные методы или схемы наблюдения после консервативного, медикаментозного или хирургического лечения камней мочевого пузыря у взрослых или детей. Важнейшее значение имеют выявление причин образования камней мочевого пузыря и профилактика (см. раздел 3.3.2).

В литературе не представлено убедительных данных по диетическим рекомендациям или медикаментозному лечению взрослых пациентов для метафилактики камней мочевого пузыря. Рекомендации ЕАУ по мочекаменной болезни, основанные на публикациях по камням верхних мочевыводящих путей, являются оптимальными, особенно для мигрировавших камней (см. раздел 4) [22].

По возможности необходимо устранять причину образования вторичных камней мочевого пузыря (например, инфравезикальную обструкцию), однако непонятно, приносит ли дополнительную пользу коррекция метаболических факторов. Тем не менее в тех случаях, когда вторичная причина не может быть скорректирована (постоянный катетер, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, пациенты после аугментации мочевого пузыря или деривации мочи), коррекция метаболических нарушений, вероятно, может снизить риск рецидива.

Регулярное промывание мочевого пузыря уменьшает риск рецидива камня у взрослых и детей после аугментации мочевого пузыря или выведения «сухой» уростомы, а также у взрослых с повреждением спинного мозга, которые проводят чистую периодическую самокатетеризацию (см. раздел 3.3.5) [64, 69, 91].

Детям с первичными (эндемическими) камнями мочевого пузыря для профилактики рецидива рекомендуются соблюдение питьевого режима, лечение диареи, смешанная диета с молочными кашами и дополнительный прием витаминов А и В. Детям старше года следует добавлять яйца, мясо и кипяченое коровье молоко [32].

В литературе представлены противоречивые данные о возможной связи между камнями мочевого пузыря и переходно-клеточным раком [109–111], однако необходимость регулярного проведения цистоскопии не определена.

Резюме по данным литературы	**УД**
Пик встречаемости камней мочевого пузыря наблюдается в возрасте 3 лет у детей (эндемические/первичные камни в развивающихся странах) и 60 лет у взрослых	2c
Этиология камней мочевого пузыря, как правило, имеет многофакторный характер. Камни классифицируются как первичные (эндемические), вторичные (связанные с другими нарушениями мочевыводящих путей, например инфравезикальной обструкцией, нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, инородными телами, хронической бактериурией) и мигрировавшие (сформированные в верхних мочевыводящих путях)	4
У взрослых пациентов наиболее частым предрасполагающим фактором является инфравезикальная обструкция	2c
Метаболические нарушения, вероятно, также предрасполагают к образованию вторичных камней мочевого пузыря	2b
У взрослых пациентов чувствительность УЗИ в диагностике камней мочевого пузыря составляет 20–83%	2b
У взрослых пациентов чувствительность обзорной урографии в диагностике камней мочевого пузыря составляет 21–78%; показатели повышаются с увеличением размера камня	2b
При диагностике камней мочевого пузыря КТ превосходит по чувствительности УЗИ	2b
При диагностике камней мочевого пузыря цистоскопия превосходит по чувствительности обзорную урографию и УЗИ	2b
Эндоскопическое лечение камней мочевого пузыря (трансуретральным или чрескожным доступом) у взрослых пациентов имеет сравнимые с открытой цистолитотомией показатели эффективности, но дает преимущество по длительности госпитализации, операции и катетеризации	1a
ДУВЛ уступает по эффективности открытому или эндоскопическим вмешательствам как у взрослых, так и у детей	2a
После трансуретральной цистолитотрипсии у взрослых ниже длительность госпитализации и восстановления, а также менее выражен болевой синдром, чем после чрескожной цистолитотрипсии	1b
Трансуретральная цистолитотрипсия у взрослых занимает меньше времени при использовании нефроскопа, чем цистоскопа, при сопоставимой эффективности	1a
Трансуретральная цистолитотрипсия у взрослых занимает меньше времени при использовании резектоскопа, чем цистоскопа, при сопоставимой эффективности	2a
Механическая, пневматическая и лазерная литотрипсия одинаково эффективны для эндоскопического удаления камней мочевого пузыря у взрослых и детей	2a

Открытая цистолитотомия без страховых дренажей и уретрального катетера позволяет снизить длительность госпитализации по сравнению с классической методикой и считается безопасным методом у детей с первичными камнями мочевого пузыря при отсутствии в анамнезе операций на мочевом пузыре или инфекции	2b
Одновременное удаление камней мочевого пузыря не повышает риск серьезных осложнений после хирургического лечения ДГПЖ. Однако при комбинированном лечении выше риск недержания мочи и инфекции мочевыводящих путей в раннем послеоперационном периоде	2b
Абсолютный ежегодный риск образования камней статистически значимо выше у пациентов с повреждением спинного мозга и постоянным катетером, чем у больных с сохраненным самостоятельным мочеиспусканием, которые проводят чистую периодическую катетеризацию. При наличии цистостомы риск образования камней мочевого пузыря не превышает показатели для постоянного уретрального катетера	2b
Частота образования камней мочевого пузыря после аугментации мочевого пузыря или везикоэнтероцистостомии составляет 2–53%	2b
Риск образования камней мочевого пузыря после формирования ортотопического резервуара из сегмента подвздошной кишки, ректосигмоидного резервуара или континентной деривации варьирует от 0 до 43%	2b
Первичные (эндемические) камни мочевого пузыря, как правило, образуются у детей в регионах с низким потреблением жидкости, хронической диареей и недостатком в рационе животного белка. Предложены следующие профилактические меры: соблюдение питьевого режима, лечение диареи, смешанная диета с молочными кашами и дополнительный прием витаминов А и В. Детям старше года следует добавлять яйца, мясо и кипяченое коровье молоко	5

Рекомендации	**СР**
УЗИ является методом диагностики первой линии у взрослых пациентов с подозрением на камень мочевого пузыря	Сильная
При нормальном результате УЗИ у взрослых пациентов со стойкими симптомами камня мочевого пузыря показана цистоскопия или КТ-урография	Сильная
У детей с симптомами камня мочевого пузыря УЗИ является методом диагностики первой линии	Сильная
УЗИ является методом диагностики первой линии у детей с подозрением на камень мочевого пузыря	Сильная
Взрослым пациентам с подтвержденными камнями мочевого пузыря показана обзорная урография для определения тактики лечения и наблюдения	Слабая
Всем пациентам с камнями мочевого пузыря показано обследование для выявления причины образования камня, включая: • урофлоуметрию и объем остаточной мочи; • анализ мочи тест-полоской, pH ± посев мочи; • оценку метаболических изменений и анализ камня (подробно описана в разделах 3.3.2.3 и 4.1 рекомендаций по мочекаменной болезни)	Слабая
В отдельных случаях показана: • визуализация верхних мочевыводящих путей (у пациентов с мочекаменной болезнью в анамнезе или болью в поясничной области); • уретроцистоскопия или уретрография	Слабая
Если камень мочевого пузыря рентгеннегативный или известно, что он состоит из мочевой кислоты, показана пероральная литолитическая терапия	Слабая
Взрослым пациентам с камнем мочевого пузыря показана трансуретральная цистолитотрипсия, если она технически выполнима	Слабая
При доступности трансуретральную цистолитотрипсию у взрослых необходимо выполнять через эндоскоп с непрерывным током жидкости (нефроскоп или резектоскоп)	Слабая
Если трансуретральная цистолитотрипсия невыполнима или не рекомендуется, взрослым пациентам показана чрескожная цистолитотрипсия	Сильная
При очень крупных камнях мочевого пузыря у взрослых и детей может быть показана открытая цистолитотомия	Слабая
Детям показана трансуретральная цистолитотрипсия, если она технически выполнима	Слабая

Детям показана трансуретральная цистолитотрипсия, если она технически выполнима	Слабая
Детям показана чрескожная цистолитотрипсия, если трансуретральный доступ невозможен или связан с высоким риском развития стриктуры уретры (дети молодого возраста, операции на уретре или повреждение спинного мозга в анамнезе)	Слабая
Альтернативные методы лечения при невозможности эндоскопического лечения включают открытую, лапароскопическую, робот-ассистированную цистолитотомию или ДУВЛ	Слабая
Детям с первичными камнями мочевого пузыря в неосложненных случаях (отсутствие в анамнезе инфекции, операций или дисфункции мочевого пузыря) показана открытая цистолитотомия, предпочтительно без установки катетера и страховых дренажей	Слабая
Взрослым пациентам с инфравезикальной обструкцией и камнями мочевого пузыря предпочтительно выполнять одноэтапное комбинированное лечение.	Сильная
В каждом случае необходимо выбирать на индивидуальной основе контрольные методы визуализации, поскольку в литературе не представлено убедительных данных по этому вопросу	
Факторы, влияющие на схему наблюдения, включают: • возможность коррекции функциональной предрасположенности к образованию камней (например, ТУР ПЖ); • метаболические нарушения	Слабая
Взрослым и детям с нейрогенным мочевым пузырем, а также пациентам после аугментации мочевого пузыря или континентной деривации показано регулярное промывание резервуара физиологическим раствором для снижения риска рецидива камней мочевого пузыря при отсутствии в анамнезе автономной дизрефлексии	Слабая

5. Литература (представлена в конце издания)

6. Конфликт интересов

Все члены рабочей группы ЕАУ по недержанию мочи предоставили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация доступна на сайте Европейской ассоциации урологов: http://www.uroweb.org/guidelines/. Данные рекомендации были созданы при финансовой поддержке ЕАУ. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. ЕАУ – некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций ЕАУ не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.

7. Информация по цитированию

Формат, по которому необходимо цитировать рекомендации ЕАУ, варьирует в зависимости от типа журнала. Соответственно могут отличаться количество авторов или, например, данные об издателе, местоположении или номере ISBN.
Ссылка на полную версию рекомендаций оформляется следующим образом:
EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress, Amsterdam, the Netherlands, 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.
Если требуется издатель и/или местоположение:
EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/
Ссылки на отдельные рекомендации оформляются следующим образом:
Имена авторов. Название источника. Тип публикации. ISBN. Издатель и его местоположение, год.

Клинические рекомендации по детской урологии

C. Radmayr (председатель), G. Bogaert, H.S. Dogan, R. Kocvara,
J.M. Nijman (вице-председатель), M.S. Silay, R. Stein, S. Tekgül

Помощники в написании рекомендаций:
L.A. ‘t Hoen, J. Quaedackers, N. Bhatt

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: ???

© Европейская ассоциация урологов, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ 8
   - 1.1. Цель 8
   - 1.2. Состав рабочей группы 8
   - 1.3. Доступные публикации 8
   - 1.4. История публикаций 8
   - 1.5. Резюме по изменениям 8
     - 1.5.1. Новые и измененные рекомендации 9
2. МЕТОДЫ 9
   - 2.1. Введение 9
   - 2.2. Рецензирование 9
   - 2.3. Будущие цели 9
3. РЕКОМЕНДАЦИИ 10
   - 3.1. Фимоз 10
     - 3.1.1. Эпидемиология, этиология и патогенез 10
     - 3.1.2. Классификация 10
     - 3.1.3. Диагностика 10
     - 3.1.4. Лечение 10
     - 3.1.5. Осложнения 11
     - 3.1.6. Наблюдение 11
     - 3.1.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению фимоза 11
   - 3.2. Лечение пациентов с неопущением яичка 12
     - 3.2.1. История вопроса 12
     - 3.2.2. Классификация 12
       - 3.2.2.1. Пальпируемые яички 12
       - 3.2.2.2. Непальпируемые яички 13
     - 3.2.3. Диагностика 13
       - 3.2.3.1. Анамнез 13
       - 3.2.3.2. Физикальное исследование 13
       - 3.2.3.3. Методы визуализации 14
     - 3.2.4. Лечение 14
       - 3.2.4.1. Лекарственная терапия 14
       - 3.2.4.2. Хирургическое лечение 15
     - 3.2.5. Неопущение яичка и фертильность 17
     - 3.2.6. Неопущение яичка и рак 17
     - 3.2.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению неопущения яичек 18
   - 3.3. Гидроцеле 18
     - 3.3.1. Эпидемиология, этиология и патогенез 18
     - 3.3.2. Диагностика 19
     - 3.3.3. Лечение 19
     - 3.3.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению гидроцеле 19
   - 3.4. Острые заболевания мошонки у детей 20
     - 3.4.1. Эпидемиология, этиология и патогенез 20
     - 3.4.2. Диагностика 20
     - 3.4.3. Лечение 21
       - 3.4.3.1. Эпididимит 21
       - 3.4.3.2. Перекрут яичка 21
       - 3.4.3.3. Хирургическое лечение 21
     - 3.4.4. Наблюдение 22
       - 3.4.4.1. Фертильность 22

3.4.4.2. Субфертильность 22
3.4.4.3. Уровень андрогенов 22
3.4.4.4. Неразрешенные вопросы 22
3.5. Гипоспадии 23
3.5.1. Эпидемиология, этиология и патогенез 23
3.5.1.1. Эпидемиология 23
3.5.2. Факторы риска 23
3.5.3. Классификация 23
3.5.4. Диагностика 24
3.5.5. Лечение 24
3.5.5.2. Гормональная терапия в предоперационном периоде 25
3.5.5.3. Возраст проведения операции 25
3.5.5.4. Искривление полового члена 25
3.5.5.5. Реконструкция уретры 25
3.5.5.6. Повторные пластики гипоспадий 26
3.5.5.7. Реконструкция полового члена после формирования неоуретры 26
3.5.5.8. Отток мочи и перевязка раны 27
3.5.5.9. Результаты 27
3.5.6. Наблюдение 27
3.5.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению гипоспадии 28
3.6. Врожденное искривление полового члена 28
3.6.1. Эпидемиология, этиология и патогенез 28
3.6.2. Диагностика 29
3.6.3. Лечение 29
3.6.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению врожденного искривления полового члена 29
3.7. Варикоцеле у детей и подростков 29
3.7.1. Эпидемиология, этиология и патогенез 29
3.7.2. Классификация 30
3.7.3. Диагностика 30
3.7.4. Лечение 30
3.7.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению варикоцеле 32
3.8. Инфекции мочевыводящих путей у детей 32
3.8.1. Эпидемиология, этиология и патогенез 32
3.8.2. Классификация 32
3.8.2.1. Классификация по локализации 33
3.8.2.2. Классификация по эпизоду 33
3.8.2.3. Классификация по тяжести 33
3.8.2.4. Классификация по симптомам 33
3.8.2.5. Классификация по факторам риска 33
3.8.3. Диагностика 34
3.8.3.1. Анамнез 34
3.8.3.2. Клинические признаки и симптомы 34
3.8.3.3. Физикальное обследование 34
3.8.3.4. Сбор мочи, анализ и посев 34
3.8.3.5. Визуализация 36
3.8.3.6. Дисфункция мочевого пузыря и кишечника 37
3.8.4. Лечение 37
3.8.4.1. Путь введения 37
3.8.4.2. Длительность терапии 37
3.8.4.3. Антибактериальная терапия 38
3.8.4.4. Хемопрофилактика 41
3.8.4.5. Наблюдение после ИМВП 41
3.8.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению ИМВП у детей 41
3.9. Заболевания нижних мочевыводящих путей, проявляющиеся в дневное время 42

3.9.1. Терминология, классификация, эпидемиология и патогенез 42
3.9.1.1. Дисфункции фазы наполнения 43
3.9.1.2. Дисфункции фазы опорожнения 43
3.9.2. Диагностика 43
3.9.3. Лечение 44
3.9.3.1. Специфичные вмешательства 45
3.9.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению заболеваний нижних мочевыводящих путей, проявляющихся в дневное время 46
3.10. Моносимптомный энурез 46
3.10.1. Эпидемиология, этиология и патогенез 46
3.10.2. Диагностика 47
3.10.3. Лечение 47
3.10.3.1. Поддерживающие лечебные мероприятия 47
3.10.3.2. Выжидательная тактика 47
3.10.3.3. Использование сигнализации в лечебных целях 47
3.10.3.4. Лекарственная терапия 48
3.10.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению моносимптомного энуреза 49
3.11. Лечение нейрогенного мочевого пузыря у детей 49
3.11.1. Эпидемиология, этиология и патогенез 49
3.11.2. Классификация 50
3.11.3. Диагностика 50
3.11.3.1. Сбор анамнеза и клиническое обследование 50
3.11.3.2. Лабораторные исследования и общий анализ мочи 50
3.11.3.3. Ультразвуковое исследование 51
3.11.3.4. Уродинамическое/видеоуродинамическое исследование 51
3.11.3.5. Уродинамические исследования 52
3.11.3.6. Микционная цистоуретрография 52
3.11.3.7. Реносцинтиграфия 52
3.11.4. Лечение 52
3.11.4.1. Ранние этапы лечения с помощью периодической катетеризации 52
3.11.4.2. Лекарственная терапия 53
3.11.4.3. Лечение недержания кала 54
3.11.4.4. Инфекции мочевыводящих путей 54
3.11.4.5. Сексуальная функция 55
3.11.4.6. Аугментация мочевого пузыря 55
3.11.4.7. Операции на инфравезикальном отделе 56
3.11.4.8. Катетеризируемая стома 57
3.11.4.9. Континентные и неконтинентные кожные стомы 57
3.11.5. Наблюдение 58
3.11.6. Организации пациентов 58
3.11.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению нейрогенного мочевого пузыря 62
3.12. Расширение верхних мочевыводящих путей (обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента или устья мочеточника) 63
3.12.1. Эпидемиология, этиология и патогенез 63
3.12.2. Диагностика 63
3.12.2.1. УЗИ в антенатальном периоде 63
3.12.2.2. УЗИ в постнатальном периоде 63
3.12.2.3. Микционная цистоуретрография 64
3.12.2.4. Динамическая реносцинтиграфия 64
3.12.3. Лечение 64
3.12.3.1. Лечение в антенатальном периоде 64
3.12.3.2. Обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента 65
3.12.3.3. Мегауретер 65

3.12.4. Выводы 66
3.12.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по обструкции лоханочно-мочеточникового сегмента и устья мочеточника 66
3.13. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс 66
3.13.1. Эпидемиология, этиология и патогенез 67
3.13.2. Диагностика 68
3.13.2.1. Дети с антенатально диагностированным гидронефрозом 69
3.13.2.2. Сибсы и потомки пациентов с пузырно-мочеточниковым рефлюксом 69
3.13.2.3. Рекомендации по скринингу детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом 69
3.13.2.4. Дети с инфекцией мочевыводящих путей, сопровождающейся лихорадкой 70
3.13.2.5. Дети с дисфункцией нижних мочевыводящих путей и пузырно-мочеточниковым рефлюксом 70
3.13.3. Лечение 70
3.13.3.1. Консервативная терапия 70
3.13.3.2. Хирургическое лечение 71
3.13.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению пузырно-мочеточникового рефлюкса в детском возрасте 73
3.14. Мочекаменная болезнь 75
3.14.1. Эпидемиология, этиология и патогенез 75
3.14.2. Классификация 75
3.14.2.1. Кальциевые камни 75
3.14.2.2. Камни из мочевой кислоты 76
3.14.2.3. Цистиновые камни 77
3.14.2.4. Инфекционные камни (струвитные камни) 77
3.14.3. Диагностика 78
3.14.3.1. Визуализация 78
3.14.3.2. Оценка метаболических нарушений 78
3.14.4. Лечение 80
3.14.4.1. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия 80
3.14.4.2. Чрескожная нефролитотрипсия 81
3.14.4.3. Уретерореноскопия 82
3.14.4.4. Открытые или лапароскопические операции при мочекаменной болезни 83
3.14.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению мочекаменной болезни 84
3.15. Обструктивные заболевания при удвоении почки: уретероцеле и эктопия мочеточника 85
3.15.1. Эпидемиология, этиология и патогенез 85
3.15.1.1. Уретероцеле 85
3.15.1.2. Эктопия мочеточника 85
3.15.2. Классификация 85
3.15.2.1. Уретероцеле 85
3.15.2.2. Эктопия мочеточника 85
3.15.3. Диагностика 86
3.15.3.1. Уретероцеле 86
3.15.3.2. Эктопия мочеточника 86
3.15.4. Лечение 87
3.15.4.1. Уретероцеле 87
3.15.4.2. Эктопия мочеточника 88
3.15.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по обструктивной патологии при удвоении почки: уретероцеле и эктопия мочеточника 88
3.16. Нарушения полового развития 89
3.16.1. Введение 89

3.16.2. Современная классификация нарушений полового развития 89
3.16.3. Диагностика 90
3.16.3.1. Неотложные неонатологические состояния 90
3.16.3.2. Семейный анамнез и клиническое обследование 91
3.16.4. Определение половой принадлежности 92
3.16.5. Риск развития опухоли 92
3.16.6. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению нарушений полового развития 93
3.17. Врожденная обструкция нижних мочевыводящих путей 93
3.17.1. Клапаны задней уретры 93
3.17.1.1. Эпидемиология, этиология и патогенез 93
3.17.2. Классификация 93
3.17.2.1. Клапан уретры 93
3.17.3. Диагностика 94
3.17.4. Лечение 94
3.17.4.1. Лечение в антенатальном периоде 94
3.17.4.2. Лечение в постнатальном периоде 95
3.17.5. Наблюдение 96
3.17.6. Резюме 97
3.17.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению клапанов задней уретры 99
3.18. Травма в детской урологии 100
3.18.1. Травма почки у детей 100
3.18.1.1. Эпидемиология, этиология и патогенез 100
3.18.1.2. Классификация 100
3.18.1.3. Диагностика 100
3.18.1.4. Лечение 101
3.18.1.5. Рекомендации по диагностике и лечению травмы почки у детей 101
3.18.2. Травма мочеточника у детей 102
3.18.2.1. Диагностика 102
3.18.2.2. Лечение 102
3.18.2.3. Рекомендации по диагностике и лечению травмы мочеточника у детей 102
3.18.3. Травма мочевого пузыря у детей 102
3.18.3.1. Диагностика 102
3.18.3.2. Лечение 103
3.18.3.3. Рекомендации по диагностике и лечению травмы мочевого пузыря у детей 103
3.18.4. Травма уретры у детей 103
3.18.4.1. Диагностика 103
3.18.4.2. Лечение 104
3.18.4.3. Рекомендации по диагностике и лечению травмы уретры у детей 104
3.19. Инфузионная терапия в послеоперационном периоде 105
3.19.1. Эпидемиология, этиология и патогенез 105
3.19.2. Инфузионная терапия 105
3.19.2.1. Предоперационное голодание 105
3.19.2.2. Поддерживающая терапия и интраоперационная инфузионная терапия 105
3.19.2.3. Послеоперационная инфузионная терапия 106
3.19.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по инфузионной терапии в послеоперационном периоде 106
3.20. Купирование болевого синдрома в послеоперационном периоде у детей: общая информация 107
3.20.1. Эпидемиология, этиология и патогенез 107
3.20.2. Оценка боли 107

3.20.3. Лечение болевого синдрома 107
3.20.3.1. Препараты и способы введения 107
3.20.3.2. Обрезание 108
3.20.3.3. Операции на мочевом пузыре и почках 108
3.20.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению послеоперационной боли 109
3.21. Базовые принципы лапароскопических операций у детей 109
3.21.1. Эпидемиология, этиология и патофизиология 109
3.21.2. Технические особенности и физиологические последствия 109
3.21.2.1. Предоперационная оценка 109
3.21.2.2. Инсуффляция брюшной полости 109
3.21.2.3. Влияние на дыхательную систему 110
3.21.2.4. Влияние на сердечно-сосудистую систему 110
3.21.2.5. Влияние на функцию почек 110
3.21.2.6. Влияние на нервную систему 111
3.21.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по лапароскопическим операциям у детей 111
4. ЛИТЕРАТУРА (представлена в конце издания) 111
5. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ 111
6. ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ 111

1. ВВЕДЕНИЕ

1.1. Цель

Группа Европейского общества детских урологов (ESPU) и Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) совместными усилиями разработала настоящую версию рекомендаций, чтобы создать документ, который мог бы помочь повысить качество лечения урологических нарушений у детей. В рекомендациях освещаются различные распространенные патологии в практике детского уролога, но охват всей области детской урологии в одном разделе не представляется возможным.

Большинство урологических заболеваний у детей во многом отличаются от заболеваний в области урологии у взрослых. Цель настоящей работы – определение практичных мер оказания первичной помощи в лечении урологических заболеваний у детей. В сложных и редких случаях, требующих специального подхода в лечении и осмотра опытными специалистами, пациентов необходимо направлять в специализированные центры, где функционируют отделения детской урологии с многоплановыми подходами в лечении.

С течением времени детская урология неофициально развивалась и созревала, накапливая знания и опыт, и в настоящее время она стала отличаться от взрослой специальности. Таким образом, детская урология во многих европейских странах рассматривается как отдельная ветвь урологии и детской хирургии и не уступает другим разделам медицинской практики, так как охватывает обширную сферу различных научных направлений и включает в себя разнообразные методы лечения.

Знания, полученные благодаря возрастающему опыту, новые технологические достижения и новые методы неинвазивного диагностического наблюдения оказали большое влияние на методику лечения. В ближайшие годы эта тенденция в детской урологии будет только возрастать.

Необходимо отметить, что клинические рекомендации представляют собой данные наивысшего качества, но соблюдение рекомендаций не всегда позволит получить наилучший результат. Рекомендации никогда не смогут заменить клинический опыт при определении тактики лечения в индивидуальном случае, поскольку необходимо также учитывать особенности пациентов, предпочтения/индивидуальные обстоятельства детей и ухаживающих за ними лиц. Рекомендации не являются обязательными для соблюдения и не рассматриваются как юридический стандарт оказания помощи.

1.2. Состав рабочей группы

Рабочая группа ЕАУ по детской урологии и Европейского общества детской урологии состоит из международной команды экспертов, обладающих опытом в этой области. Все эксперты, которые принимали участие в создании документа, направили заявление о возможном конфликте интересов, которое можно посмотреть на сайте ЕАУ: http://uroweb.org/guideline/paediatric-urology/.

1.3. Доступные публикации

Доступны краткие рекомендации как в печатном виде, так и в различных версиях для мобильных устройств на базе iOS и Android. Это сокращенные версии, которые требуют обращения к полному тексту рекомендаций. Также опубликован ряд переведенных версий и научных публикаций [1–7]. Все документы доступны на сайте ЕАУ: http://www.uroweb.org/guideline/ paediatric-urology/.

1.4. История публикаций

Первые рекомендации Европейской ассоциации урологов по детской урологии были опубликованы в 2001 г. [8]. В настоящие рекомендации 2020 г. включен ряд обновленных разделов и глав, представленных ниже.

1.5. Резюме по изменениям

Во всем документе проведен анализ и пересмотр литературы, если это имело значение. Ключевые изменения в публикации 2020 г.:

- раздел 3.1 «Фимоз»: обновлен список литературы и текст;
- раздел 3.3 «Гидроцеле»: обновлен список литературы и текст;
- раздел 3.14 «Мочекаменная болезнь»: обновлен список литературы и внесены незначительные изменения в текст;
- раздел 3.17 «Врожденная обструкция нижних мочевыводящих путей»: составлен после внесения значительных изменений в предыдущий раздел «Клапаны задней уретры»;
- раздел 3.18 «Травма в детской урологии»: обновлен список литературы и текст;

- раздел 3.19 «Инфузионная терапия в послеоперационном периоде»: обновлен список литературы и текст;
- раздел 3.20 «Купирование болевого синдрома в послеоперационном периоде у детей»: общая информация – обновлен список литературы и текст;
- раздел 3.21 «Базовые принципы лапароскопических операций у детей»: новый раздел в рекомендациях.

1.5.1. Новые и измененные рекомендации

3.21.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по лапароскопическим операциям у детей

Рекомендации	СР
Во время лапароскопических операций у грудных детей и детей младшего возраста необходимо использовать низкое внутрибрюшное давление (6–8 мм рт. ст.)	Сильная
У грудных детей и детей младшего возраста первый троакар необходимо устанавливать открытым способом	Сильная
Во время лапароскопических операций необходимо оценивать в динамике функцию сердечно-сосудистой, дыхательной систем и объем диуреза	Сильная

2. Методы

2.1. Введение

Клинические рекомендации основаны на имеющейся в настоящее время литературе, собранной по результатам структурированных обзоров. Поиск проводился в базах данных Pubmed, Ovid, EMBASE, центральном реестре контролируемых исследований и базе данных Кокрейновских систематических обзоров. По многим состояниям не удалось провести структурированный анализ литературы из-за отсутствия хорошо спланированных исследований. Из-за ограниченного доступа к крупным рандомизированным контролируемым исследованиям (на что также влияет тот факт, что значительное число вариантов лечения связано с хирургическими вмешательствами из-за обширного объема врожденных заболеваний) настоящий документ будет в большой степени документом консенсуса. Также очевидна необходимость повторного анализа данных, представленных в настоящих рекомендациях.

Для каждой рекомендации в онлайн-режиме заполняется форма для определения силы, с учетом ряда основных элементов, на основании модифицированной методологии GRADE [9, 10]. Сила рекомендаций определяется с учетом следующих основных элементов:

1) общее качество данных в поддержку рекомендаций; ссылки, используемые в этом тексте, градируются по степени согласно системе, модифицированной из классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах [11];
2) выраженность эффекта (индивидуальный или комбинированный эффект);
3) убедительность результатов (точность, согласованность, неоднородность и другие статистические или связанные с исследованиями факторы);
4) баланс между желательными и нежелательными исходами;
5) влияние ценностей и предпочтений пациента на вмешательство;
6) точность этих ценностей и предпочтений пациента.

Эти основные элементы стали основой, которую рабочая группа использует для определения силы каждой рекомендации. Она в свою очередь описана терминами «сильная» или «слабая» [12]. Сила каждой рекомендации определяется балансом между желательными и нежелательными последствиями альтернативных стратегий, качеством данных (включая точность критериев) и природой и вариабельностью ценностей и предпочтений пациентов. С целью консультирования таблицы опубликованы онлайн.

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

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

2.2. Рецензирование

Все главы рекомендаций по детской урологии были пересмотрены в 2015 г.

2.3. Будущие цели

Рабочая группа ЕАУ по рекомендациям по детской урологии ставит целью провести систематический поиск для ответа на следующие ключевые клинические вопросы в следующем издании рекомендаций:

- какова эффективность использования лоскута «inlay» при пластике первичной гипоспадии;
- каково прогностическое значение микрокальцинатов яичка у детей для риска злокачественных опухолей яичка и бесплодия?

3. Рекомендации

3.1. Фимоз

В данном разделе не описывается неонатальное обрезание, практикуемое в США, и массовое обрезание, проводимое во многих африканских странах в рамках национальных программ профилактики ВИЧ-инфекции. Кроме того, не обсуждается «религиозное» и «культурное» обрезание. В настоящее время в ряде стран Европы профессиональные организации не поддерживают выполнение обрезания по этим показаниям, и оно не покрывается страховкой. Созданы центры, в которых хорошо обученные врачи выполняют обрезание под седацией и местной анестезией по низкой стоимости. В любом случае организации должны соблюдать национальные рекомендации по гигиене, специальному оборудованию, протоколам обезболивания и наблюдения. Как правило, такие клиники заключают договор с расположенной рядом больницей для экстренного обращения в случае возможных осложнений. Установлено, что обрезание выполнено 37–39% мужчин по всему миру [13].

3.1.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

Отвести крайнюю плоть за венечную борозду в конце первого года жизни удается только примерно у 50% мальчиков; к трем годам этот показатель достигает около 89%. Частота выявления фимоза у мальчиков 6–7 лет составляет 8%, а у мужчин 16–18 лет – 1% [14].

3.1.2. Классификация

Фимоз может быть либо первичным (физиологическим) при отсутствии симптомов рубцевания либо вторичным (патологическим), связанным с рубцеванием, например, при облитерирующем ксеротическом баланите [14]. Частота ксеротического баланита составляет 35% у детей и подростков, которым проводилось обрезание, а у мальчиков моложе 10 лет с фимозом достигает 17%. Клиническая картина у детей может быть стертой и не коррелирует с результатами патоморфологического исследования, поскольку чаще описывается хроническое воспаление, опосредованное лимфоцитами [15, 16] (УД: 2b).

Фимоз следует дифференцировать с нормальной физиологической складчатостью крайней плоти, которая является обычным феноменом, протекающим более или менее долго. При складчатости хорошо видно меатус и крайняя плоть отводится частично, без затруднений [17]. Крайняя плоть отделяется от головки за счет скопившегося эпителиального детрита и эрекции. Не рекомендуется проводить грубое отведение крайней плоти, чтобы не сформировался рубец [18].

Парафимоз считается неотложным состоянием. Отведение слишком узкой крайней плоти за головку полового члена в венечной борозде может пережимать ствол и вызывать отек головки и самой крайней плоти. Дистально от констриктивного кольца нарушается кровоснабжение, и появляется риск развития некроза крайней плоти.

3.1.3. Диагностика

Диагноз «фимоз» и «парафимоз» устанавливают при физикальном обследовании. Если крайняя плоть не отодвигается или отодвигается только частично и после отведения образует констриктивное кольцо, имеется несоответствие ширины крайней плоти и диаметра головки. Помимо сдавления крайней плоти возможны спайки между внутренней поверхностью крайней плоти и эпителием головки и/или укороченной уздечкой. Парафимоз характеризуется ущемлением крайней плоти констриктивным кольцом на уровне бороздки, не позволяющим закрыть головку крайней плотью.

3.1.4. Лечение

При первичном фимозе методом выбора считается консервативное лечение. Стероидная терапия IV класса превосходит по эффективности плацебо и мануальное отведение [14]. Кортикостероидные мазь или крем (0,05–0,1%) можно назначить 2 р/сут на срок 4–8 недель с эффективностью более 80% (УД: 1b) [20–23]. Частота рецидивов может достигать 17% [24]. Этот метод лечения не имеет побочных эффектов, а средний уровень кортизола при разовых анализах крови статистически значимо не отличается от выявляемого в нелеченой группе пациентов (УД: 1b) [25].

Топическое применение глюкокортикоидов не влияет на функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [26]. При терапии стероидами не изменяется складчатость крайней плоти (УД: 2) [20].

Лечение фимоза у детей проводится по решению родителей и может заключаться в пластическом или радикальном обрезании по достижении ребенком двухлетнего возраста. В качестве альтернативы, особенно в развивающихся странах, используют устройство Shang Ring [27]. Пластическое обрезание проводят с целью обеспечить обширный объем иссечения с возможностью полного отведения крайней плоти, в то же время сохранив ее (дорсальное рассечение, частичное обрезание, пластика по типу «трезубца», комбинация двух Z-пластик и Y-пластики) [28, 29]. Однако эта процедура сопровождается риском рецидива фимоза [30]. В ходе той же операции рассекают спайки, а сопутствующее укорочение уздечки корригируют путем френулотомии. При необходимости дополнительно выполняют меатопластику. Во всех случаях обязательно проводится тщательный гемостаз; чаще всего используют рассасывающиеся узловые швы.

Абсолютным показанием к обрезанию считается вторичный фимоз. Показания для хирургического вмешательства при первичном фимозе включают рецидивирующий баланопостит и рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) на фоне аномалий их развития (УД: 2b) [31–34]. Обрезание статистически значимо снижает колонизацию уропатогенных и других бактерий в головке полового члена (УД: 2b) [35]. При простом выбухании крайней плоти во время мочеиспускания проводить обрезание необязательно.

Выполнение обрезания новорожденным с целью профилактики рака полового члена не показано. В метаанализе не выявлено увеличения риска рака у пациентов без фимоза, которым не проводили обрезание [36]. Обрезание противопоказано при острых местных инфекциях и врожденных аномалиях развития полового члена, особенно при гипоспадии или скрытом половом члене, поскольку крайняя плоть может потребоваться для реконструктивных процедур [37, 38]. Обрезание можно проводить при коагулопатии. Частота осложнений (кровотечения) при использовании гемостатических препаратов или диатермокоагуляции составляет 1–5% [39, 40]. Частота осложнений при обрезании в детском возрасте достаточно велика, поэтому в отсутствие медицинских показаний оно не рекомендуется, хотя следует учитывать эпидемиологические и социальные аспекты (УД: 1b) [41–45]. Склерозирующий баланит приводит к развитию меатостеноза после обрезания в 20% случаев, поэтому рекомендуется дополнительно назначать местную терапию стероидами [16, 46].

Лечение парафимоза заключается в сдавливании отечной ткани крайней плоти вручную с последующей попыткой отвести назад натянутую кожу крайней плоти через головку полового члена. Для высвобождения суженной ткани можно ввести гиалуронидазу или 20%-ный маннитол (УД: 3–4) [47, 48]. Если эта манипуляция неэффективна, требуется рассечение констриктивного кольца по дорсальной поверхности. В зависимости от индивидуальных особенностей пациента обрезание проводят немедленно либо откладывают на следующий этап лечения.

3.1.5. Осложнения

Частота осложнений после обрезания варьирует и составляет от 0 до 30% [45]. В исследовании Hung и соавт. показано, что при пятилетнем наблюдении частота осложнений у детей составляет 2,9%, из которых 2,2% развиваются в течение 30 дней после операции (в анализ не включены дети неонатального периода). Осложнения включают длительное заживление раны, кровотечение, раневую инфекцию, меатостеноз, избыточную крайнюю плоть и неудовлетворительный косметический вид, а также рубцевание и формирование «пойманного полового члена» [49].

3.1.6. Наблюдение

После любой операции по поводу фимоза необходимо провести контрольное обследование через 4–6 недель после операции.

3.1.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению фимоза

Резюме по данным литературы	**УД**
Лечение фимоза обычно начинают с двухлетнего возраста или по желанию родителей	3
При первичном фимозе эффективность консервативного лечения мазью или кремом с кортикостероидами III класса превышает 80%	1b

Рекомендации	УД	СР
При первичном фимозе можно проводить консервативное лечение кортикостероидной мазью или кремом. Кроме того, можно выполнить обрезание	1b	Сильная
При первичном фимозе показания к хирургическому лечению включают рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей и/или аномалии их развития	2b	Сильная
При склерозирующем лишае или рубцовом фимозе показано обрезание	2b	Сильная
В случае неэффективности отведения крайней плоти вручную при парафимозе показано хирургическое лечение	3	Сильная
Отведение крайней плоти при бессимптомном сращении не показано	2b	Слабая

3.2. Лечение пациентов с неопущением яичка

3.2.1. История вопроса

Крипторхизм, или неопущение яичек, является наиболее частой врожденной аномалией у новорожденных мальчиков. Ее встречаемость варьирует и зависит от гестационного возраста, составляя 1,0–4,6% у доношенных и 1,1–4,5% у недоношенных детей. После самостоятельного опущения в течение первых месяцев жизни к концу первого года крипторхизм сохраняется примерно у 1% всех доношенных детей [50]. В 30% случаев выявляется двусторонний крипторхизм [51]. Если яички не опущены или не пальпируются с обеих сторон и возникают какие-либо сомнения насчет половой принадлежности ребенка, например при гипоспадиях, необходимо срочно провести эндокринологическое и генетическое обследования [52].

3.2.2. Классификация

Термин «крипторхизм» чаще всего используется как синоним термина «неопущение яичка». Поскольку данные о локализации и наличии яичек непосредственно влияют на тактику лечения, представляется целесообразным деление неопущенных яичек на пальпируемые и непальпируемые (рис. 1). Примерно в 80% случаев крипторхизма яичко пальпируется [53]. Приобретенное неопущение яичек может быть связано с попаданием его в рубец после грыжепластики или развиваться спонтанно, что носит название поднявшегося яичка.

Пальпируемые яички включают истинный крипторхизм и эктопию яичка. К непальпируемым яичкам относят абдоминальную, паховую формы, отсутствие яичка и в ряде случаев дистопию. При этом в качестве первого шага любого хирургического лечения важно подтверждать диагноз пальпируемых или непальпируемых яичек после индукции общей анестезии.

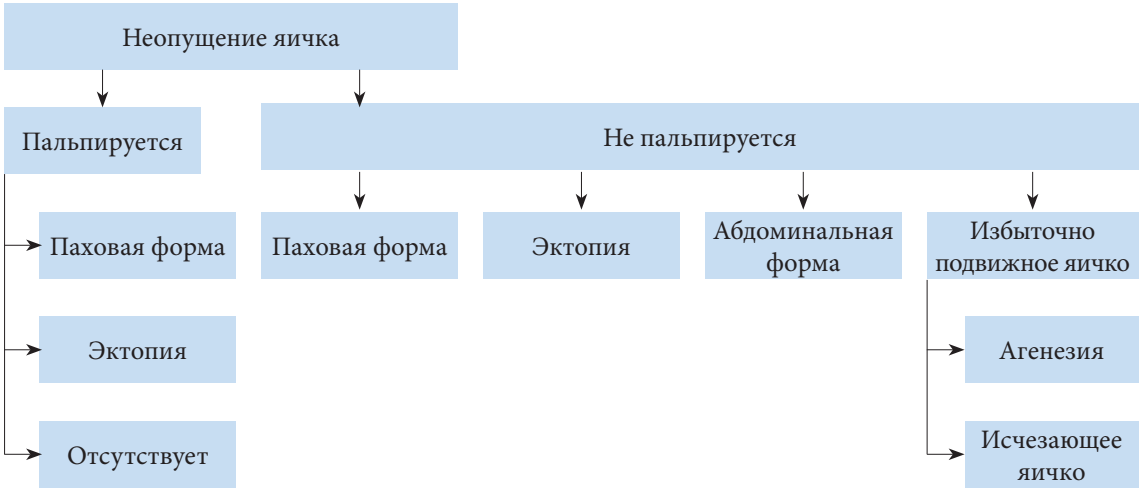


Рис. 1. Классификация неопущения яичек

3.2.2.1. Пальпируемые яички

Неопущение яичек

При истинном крипторхизме яичко расположено вдоль нормального пути опущения, но оно не спустилось в мошонку. В зависимости от локализации яичко может пальпироваться, например при паховой форме.

Эктопия яичек

Если яичко расположено за пределами нормального пути опущения и вне мошонки, состояние расценивается как эктопия. Самая частая локализация яичка при эктопии – паховая область. В ряде

случаев яичко располагается на бедре, промежности, лобковой области, половом члене или даже на противоположной стороне. Как правило, при эктопии оно не может опуститься в мошонку самостоятельно; по этой причине необходимо проводить хирургическое лечение. Кроме того, из-за своего положения при эктопии яичко может не пальпироваться.

Избыточно подвижные яички

Избыточно подвижные яички завершили свое опущение в правильное положение в мошонке, но они могут выходить из мошонки вдоль нормального пути опущения. Это связано с мощным кремастерным рефлексом [54]. Избыточно подвижные яички можно легко опустить в мошонку и удержать их там, по крайней мере временно. Как правило, они имеют нормальный размер и консистенцию. При наличии изменений необходимо проводить тщательное наблюдение, поскольку в 1/3 случаев яички поднимаются и становятся неопущенными [55].

3.2.2.2. Непальпируемые яички

Из 20% непальпируемых яичек в 50–60% случаев определяется абдоминальная, канальная форма или яичко расположено на входе в паховый канал (во внутреннем паховом кольце). У 20% мальчиков яичко отсутствует, а у 30% оно атрофировано или рудиментарное.

Абдоминальная форма

При абдоминальной форме яички могут иметь различное положение, чаще всего рядом с внутренним паховым кольцом. Другие возможные локализации включают почку, переднюю брюшную стенку и позадипузырное пространство. При открытом внутреннем паховом кольце яичко может располагаться на входе в паховый канал.

Отсутствие яичка

Монорхизм диагностируется у 4% мальчиков с неопущением яичка, а частота анорхизма (двустороннее отсутствие яичка) составляет < 1%. Возможные патогенетические механизмы включают агенезию и атрофию яичка после перекрута во внутриутробном возрасте, а анорхизм, вероятнее всего, связан с инфарктом нормального яичка вследствие перекрута гонадных сосудов. Это состояние часто носит название исчезающего яичка [56].

3.2.3. Диагностика

Сбор анамнеза и физикальное исследование играют ключевую роль в обследовании мальчиков с неопущением яичек. Различные методы оценки локализации яичка, как правило, не дают диагностической информации.

3.2.3.1. Анамнез

При сборе анамнеза следует уделять внимание факторам риска у матери и отца, включая воздействие гормонов и генетически обусловленные гормональные расстройства. Если у ребенка в анамнезе было опущенное яичко, это может свидетельствовать о повторном поднятии яичка [57]. Операции на паховой области могут приводить к вторичному неопущению яичка из-за захвата его в рубец.

3.2.3.2. Физикальное исследование

При неопущении яичка необходимо тщательно продвигать палец вдоль пахового канала в надлонной области. Для этого можно использовать лубрикант. При локализации яичка в паховой области его можно почувствовать под пальцами [58]. Непальпируемое яичко в положении лежа на спине может пальпироваться в положении сидя или при приседании. При отсутствии яичка вдоль нормального пути опущения яичка проводится осмотр возможных эктопических локализаций.

При одностороннем непальпируемом яичке необходимо осмотреть второе яичко. Его размер и локализация имеют важное прогностическое значение. Компенсаторная гипертрофия свидетельствует об отсутствии или атрофии яичка [59], но этот симптом неспецифичен и не должен служить основанием для отказа от хирургической ревизии [60].

При двустороннем неопущении яичек или признаках нарушения полового развития (НПР), включая половые органы смешанного типа или гиперпигментацию мошонки, обязательно проводится эндокринологическое и генетическое исследование [61].

3.2.3.3. Методы визуализации

Методы визуализации не позволяют достоверно определить наличие яичка [62]. УЗИ не имеет необходимой диагностической ценности для обнаружения яичка или достоверного исключения его отсутствия в брюшной полости [63].

По этой причине использование различных методов визуализации, включая УЗИ или МРТ [64], при неопущении яичек имеет ограниченные показания и рекомендуется только в отдельных случаях (выявление мюллеровых структур при подозрении на нарушение полового развития) [63].

3.2.4. Лечение

Лечение необходимо начинать с 6 месяцев. После этого возраста яички редко опускаются [65]. Любой вид лечения следует завершать к 12 месяцам или не позднее 18 месяцев, что обусловлено появлением гистологических изменений в этом возрасте, включая прогрессивную потерю половых клеток и клеток Лейдига [66]. Возраст начала лечения выбран с учетом показателей сперматогенеза и секреции гормонов у взрослых, а также риска развития опухоли [67].

3.2.4.1. Лекарственная терапия

К сожалению, большинство исследований по лекарственной терапии были низкого качества, с неоднородной и смешанной популяцией пациентов, различной локализацией яичка, схемой введения и дозой препаратов. Кроме того, практически отсутствуют отдаленные результаты.

Краткосрочные побочные эффекты гормональной терапии включают усиление гиперемии и пигментации мошонки, рост волос в лобковой области и рост полового члена. Некоторые мальчики испытывают боль после внутримышечного введения хорионического гонадотропина человека (ХГЧ). Во всех случаях после завершения лечения отмечается тенденция к поднятию яичка [68, 69].

3.2.4.1.1. Лекарственная терапия для опущения яичка

Поскольку процесс опущения яичек регулируется гормонально, проводится терапия ХГЧ или рилизинг-гормоном гонадотропина (ГнРГ), но ее максимальная эффективность достигает всего 20% [70]. При этом необходимо помнить о том, что почти в 20% случаев опустившееся яичко в последующем повторно поднимается [71]. Эффективность гормональной терапии зависит от локализации яичка. Чем выше расположено неопустившееся яичко, тем чаще гормональная терапия оказывается неэффективной. По этой причине положение яичка считается важным прогностическим фактором [68]. Ряд авторов рекомендуют комбинированную терапию ХГЧ-ГнРГ. К сожалению, она плохо изучена и в исследованиях были различия в лечебных группах. В ряде публикаций показатели опущения яичка на фоне комбинированной терапии у пациентов, у которых была неэффективна монотерапия, составили 38% [72]. Рабочая группа достигла консенсуса и не рекомендует проводить гормональную терапию с целью опущения яичка (УД: 4).

ХГЧ

ХГЧ вводится внутримышечно и стимулирует эндогенный синтез тестостерона. В настоящее время доступно несколько дозировок и схем введения препарата. В исследованиях не показано различий дозы 1500 МЕ и дозы, подбираемой по массе (до 3000 МЕ), которые вводились через день в течение 14 дней [73]. При введении раз в неделю 500 МЕ ХГЧ и 150 МЕ три раза в неделю получены сопоставимые результаты [74]. По данным литературы, на показатели опущения влияет частота введения ХГЧ. Более редкое введение препарата в течение пяти недель превосходит по эффективности по показателям опущения яичка введение одной большой дозы каждые 7–10 дней в течение трех недель [75].

Аналоги ГнРГ

Аналоги ГнРГ (бусерелин и гонадорелин) доступны в виде назального спрея, что позволяет избежать болезненного внутримышечного введения. Стандартная доза 1,2 мг/сут разделяется на три приема. Длительность терапии составляет 4 недели. Эффективность лечения широко варьирует, от 9 до 60%, из-за различий в схеме лечения и популяциях пациентов [76].

3.2.4.1.2. Лекарственная терапия для фертильного потенциала

Гормональная терапия может повышать коэффициент фертильности [76, 77] и поэтому служит дополнительным методом к орхипексии. По данным литературы, отсутствуют различия между приемом ГнРГ до (неоадъювантная) или после (адъювантная) орхидолизиса и орхипексии в повышении коэффициента фертильности, который является прогностическим фактором фертильности в стар-

шем возрасте [78]. По-прежнему неизвестно, сохраняется ли влияние на гистологические изменения в яичке во взрослом возрасте, но показано, что у мужчин, которые получали бусерелин в детском возрасте, показатели эякулята лучше, чем у мужчин, которым проводилась только орхипексия или плацебо-терапия [76].

Терапия ГнРГ может нарушать сперматогенез посредством увеличения апоптоза половых клеток, включая острые воспалительные изменения в яичках и уменьшение объема яичка в подростковом возрасте [79].

Определение подгрупп мальчиков с неопущением яичка, которым принесет пользу гормональная терапия, является трудной задачей. Поскольку отсутствуют важные данные по специфическим подгруппам и отдаленному влиянию, согласно Нордическому консенсусу, не рекомендуется проводить гормональную терапию [80]. Однако по консенсусу рабочей группы, мальчикам с двусторонним неопущением яичка рекомендуется назначать гормональную терапию аналогами ГнРГ в дозах, описанных выше, для сохранения фертильного потенциала (УД: 4).

3.2.4.2. Хирургическое лечение

Если яичко не завершило свое опущение к 6 месяцам (с поправкой на гестационный возраст), то, поскольку самостоятельное опущение после этого возраста маловероятно, необходимо выполнить хирургическое лечение в течение последующего года, самое позднее к 18 месяцам [67]. Кроме того, после ранней орхипексии яичко может частично ускорить свой рост, чего не наблюдается при отсроченном проведении операции [78]. На основании этих данных рекомендуется выполнять орхипексию в возрасте от 6 до 12 месяцев [65].

3.2.4.2.1. Пальпируемые яички

Хирургические методы лечения при пальпируемых яичках включают орхофуникулолизис и орхипексию через паховый и мошоночный доступ. Последний применяется, как правило, при низко расположенных пальпируемых яичках, но необходимо взвешивать все недостатки и преимущества обоих методов [81].

3.2.4.2.1.1. Паховая орхипексия

Паховая орхипексия широко применяется, и ее эффективность достигает 92% [82]. Важным этапом является мобилизация яичка и семенного канатика до уровня внутреннего пахового кольца, с пересечением всех волокон мышцы, поднимающей яичко, для предотвращения вторичного выхода яичек из мошонки и отделение проводника яичка. Проходимый влагалищный отросток перевязывают проксимально, на уровне внутреннего пахового кольца, поскольку, если не выделить или недостаточно ушить влагалищный отросток, повышается риск неэффективности орхипексии [83]. При операции можно устранить сопутствующую патологию, например удалять гидатиду придатка яичка (Морганьи). На этом этапе можно измерить объем яичка, оценить и зафиксировать в протоколе связь придатка с яичком. У ряда мальчиков определяется значительное расхождение яичка и придатка, что оказывает прогностически неблагоприятное влияние на фертильность. Мобилизованное яичко укладывают в мошонку в карман мясистой оболочки без натяжения. Если при использовании описанной выше техники не хватает длины сосудов, можно выполнить операцию Prentiss, которая включает пересечение нижних надчревных сосудов и перемещение семенного канатика медиально, чтобы создать прямой путь в мошонку [84]. Если необходимы фиксирующие швы, их необходимо накладывать между влагалищной оболочкой и мышцами мясистой оболочки [85]. Отток лимфы от яичка после орхипексии изменяется с высокого забрюшинного на подвздошный и паховый, что важно в старшем возрасте при развитии злокачественных опухолей [86].

3.2.4.2.1.2. Орхипексия мошоночным доступом

При низком расположении неопущенное яичко можно фиксировать через мошоночный доступ, во время которого пересекают проводник яичка и проверяют проходимость влагалищного отростка [87]. Кроме того, фиксацию яичка в мошонке можно выполнить паховым доступом. В 20% случаев операцию обязательно проводят через паховый разрез для одновременной коррекции паховой грыжи [88]. Во время операции легко обнаружить и удалить любые подвески яичка или придатка. По данным систематического обзора, эффективность орхипексии составляет от 88 до 100%, а показатели рецидива и послеоперационной гипотрофии и атрофии яичка – менее 1% [81].

3.2.4.2.2. Непальпируемые яички

При непальпируемых яичках цель хирургического лечения заключается в оценке того, имеется

ли яичко или нет [89]. Если оно обнаружено, следует определить, удалять его или низводить в мошонку. Важным шагом является повторное исследование мальчиков под общей анестезией, поскольку в ряде случаев удается найти ранее не пальпируемое яичко и перейти на стандартную паховую орхипексию, описанную выше. Самым простым и точным методом обнаружения яичка при абдоминальной локализации является диагностическая лапароскопия [90]. Кроме того, лапароскопическим доступом можно выполнить удаление яичка, орхидолизис и орхипексию, чтобы достичь всех целей лечения [91]. Ряд авторов предпочитают начинать операцию с ревизии пахового канала с возможным последующим переходом к лапароскопии [92]. При подозрении на наличие «зачатка» яичка на стороне поражения и компенсаторной гипертрофии контралатерального яичка рекомендуется использовать мошоночный доступ с удалением «зачатка» для подтверждения синдрома исчезающего яичка. Это позволяет не использовать лапароскопию [93].

При лапароскопическом доступе у пациентов с непальпируемыми яичками возможные анатомические варианты включают семенные сосуды, которые входят в паховый канал (40%), яичко, расположенное в брюшной полости (40%) или на входе в паховый канал (10%), или слепо заканчивающиеся сосуды, которые свидетельствуют об исчезающем яичке (10%) [94].

В случае исчезающего яичка операцию заканчивают после обнаружения слепо заканчивающихся семенных сосудов. Если сосуды входят в паховый канал, при ревизии паховой области можно найти атрофированное яичко или здоровое яичко, после чего проводится стандартная орхипексия [95]. Расположенное на входе в паховый канал яичко можно погрузить в мошонку лапароскопическим или паховым доступом [96]. В ряде случаев низведение яичка при абдоминальной форме неопущения технически затруднительно. Обычно при расположении яичка более чем в 2 см от внутреннего пахового кольца его нельзя низвести в мошонку без пересечения яичковых сосудов [97]. В такой ситуации в качестве варианта используется орхипексия по Фаулеру–Стивенсу [98] (см. рис. 2).

Основные особенности операции Фаулера–Стивенса включают проксимальное пересечение яичковых сосудов с сохранением коллатерального артериального кровотока через артерию семявыносящего протока и сосуды мышцы, поднимающей яичко. Недавно получила популярность модификация с низкой перевязкой семенных сосудов, которая позволяет сохранить кровоток между яичковой артерией и артерией семявыносящего протока. Дополнительным преимуществом является расположение разреза брюшины, которое создает более длинную структуру, облегчая последующее низведение в мошонку [99]. Анатомические особенности доступа несут риск гипотрофии или атрофии яичка при недостаточном развитии коллатерального кровотока [100]. Частота сохранения яичек при одноэтапной процедуре составляет от 50 до 60%, а при двухэтапной – повышается до 90% [101]. Преимущества двухэтапной операции (второй этап проводят через 6 месяцев после первого) включают развитие коллатерального кровотока и увеличение подвижности яичка [102]. Кроме того, риск атрофии уменьшается при сохранении проводника яичка [103]. Альтернативой считается микрохирургическая аутотрансплантация, частота сохранения яичек при которой составляет 90%. Однако эту процедуру должен проводить очень опытный и хорошо знающий методику хирург в высокоспециализированном центре [104].

3.2.4.2.3. Осложнения хирургического лечения

Хирургические осложнения, как правило, встречаются редко, но наиболее серьезным из них является атрофия яичка. В систематическом обзоре показано, что общая частота атрофии яичка при первичной орхипексии составляет 1,83%, при одноэтапной операции Фаулера–Стивенса – 28,1%, а при двухэтапной операции Фаулера–Стивенса – 8,2% [105]. Другие редкие осложнения включают повторное поднятие яичка и повреждение семявыносящего протока наряду с раневой инфекцией, расхождением швов и гематомой.

3.2.4.2.4. Хирургическое лечение неопущения яичек после пубертатного возраста

В исследовании, включавшем 51 мужчину с односторонним паховым крипторхизмом и нормальным контралатеральным яичком, которым ранее не проводилось лечения, при гистологическом исследовании показаны различные изменения. Примерно в половине случаев в яичке определялась значимая активность половых клеток с различным уровнем созревания. Примечательно, что частота внутрипротоковой герминогенной неоплазии составила всего 2% [106].

Группа экспертов достигла консенсуса в том, чтобы рекомендовать орхэктомию мальчикам после пубертатного возраста при неопущении яичка и нормальном контралатеральном яичке, расположенном в мошонке.

Рис. 2. Лечение одностороннего непальпируемого яичка

3.2.5. Неопущение яичка и фертильность

В литературе опубликовано много данных по связи между неопущением яичка и нарушением фертильности [107], которая, вероятно, связана с действием различных факторов, включая потерю половых клеток и нарушение их созревания [108], снижение числа клеток Лейдига и фиброз яичка [109].

Хотя у мальчиков с неопущением одного яичка снижена фертильность, они имеют сопоставимые с контрольной группой показатели отцовства. При двустороннем неопущении яичек нарушаются как показатели фертильности, так и показатели отцовства. Показатели фертильности представляет число потомков, рожденных в паре, а отцовство отражает истинный потенциал к зачатию ребенка [110]. Важным прогностическим фактором будущей фертильности является возраст проведения операции. В эндокринологических исследованиях показан более высокий уровень ингибина В и более низкий уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) при выполнении орхипексии в возрасте двух лет по сравнению с более поздней орхипексией, что свидетельствует о преимуществе раннего вмешательства [111]. Кроме того, другие авторы обнаружили связь между неопущением яичка и повышенной потерей половых клеток и клеток Лейдига, что также свидетельствует о необходимости своевременной орхипексии для сохранения фертильности [112]. По результатам исследований пациентов с двусторонним неопущением яичек, в 100% случаев определялась олигозооспермия, а в 75% – азооспермия. После успешного лечения двустороннего неопущения яичек у 75% больных сохраняется олигозооспермия, а 42% – азооспермия [109].

В заключение, при неопущении яичек с целью сохранения фертильности настоятельно рекомендуется проводить хирургическое лечение до возраста 12 месяцев и не позднее, чем в 18 месяцев [66].

3.2.6. Неопущение яичка и рак

У мальчиков с неопустившимся яичком повышен риск развития опухолей яичек. По этой причине во время и после полового созревания рекомендуется проводить скрининговое обследование и самообследование [113]. В Швеции было проведено когортное исследование почти 17 тыс. мужчин (у 56 развился рак яичка), которым выполняли хирургическое лечение по поводу неопущения яичка. Суммарная длительность наблюдения составила 210 тыс. пациенто-лет. Результаты показали, что лечение неопущения яичек до пубертатного возраста снижает риск развития рака яичка. Его относительный риск после орхипексии до возраста 13 лет оказался в 2,23 раза выше, чем среди жителей Швеции в целом, но он возрастал до 5,4 при лечении в возрасте 13 лет и старше [114].

В систематическом обзоре и метаанализе литературы авторы пришли к выводу, что орхипексия в препубертате может снижать риск развития рака яичек и что детям с крипторхизмом показано раннее хирургическое лечение [115].

3.2.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению неопущения яичек

Резюме по данным литературы	**УД**
При неопущении яичка необходимо лечение на ранних сроках для профилактики потери сперматогенеза	2a
При неудачной или поздней орхипексии повышается риск развития рака яичка в старшем возрасте	2a
Чем раньше начинать лечение, тем ниже риск нарушения фертильности и рака яичка	2a
При одностороннем непальпируемом яичке снижается фертильность, но показатели отцовства не нарушаются	1b
При двустороннем неопущении яичек нарушаются показатели фертильности и отцовства	1b
При неопущении яичка методом выбора считается хирургическая орхипексия	1b
При пальпируемом яичке для хирургического лечения, как правило, используют паховый доступ	2b
При непальпируемом яичке чаще всего используют лапароскопический доступ	2b
Не достигнуто консенсуса по проведению гормональной терапии	2b

Рекомендации	**УД**	**СР**
Рабочая группа не рекомендует лекарственное или хирургическое лечение при избыточно подвижных яичках, но вплоть до пубертатного возраста требуется тщательное динамическое наблюдение	2a	Сильная
Орхидолизис и орхипексию необходимо проводить в возрасте до 12 месяцев, но не позднее 18 месяцев	2b	Сильная
При двусторонних непальпируемых яичках необходимо исключать НПР	1b	Сильная
При абдоминальной форме неопущения яичка показана диагностическая лапароскопия	1a	Сильная
Гормональная терапия при одностороннем неопущении яичка не оказывает положительного влияния на показатели наступления отцовства	2a	Слабая
При двустороннем неопущении яичек рекомендуется проводить гормональную терапию	4	Слабая
При диагностике неопущения яичка у мальчиков после пубертатного возраста и старше и сохранном втором яичке необходимо обсудить с пациентом/родителями возможность удаления яичка из-за возможного риска развития опухоли	3	Слабая

3.3. Гидроцеле

3.3.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

Гидроцеле представляет собой скопление жидкости между париетальным и висцеральным слоями влагалищной оболочки [116]. Патогенез первичного гидроцеле в отличие от вторичного связан с проходимым влагалищным отростком брюшины, неполная облитерация которого приводит к образованию различных типов сообщающегося гидроцеле. Открытый влагалищный отросток способствует выходу органов брюшной полости и развитию грыжи [117]. Точный момент облитерации влагалищного отростка неизвестен. Он сохраняется примерно у 80–94% новорожденных и у 20% взрослых [118]. При полной облитерации влагалищного отростка с сохранением проницаемости в его средней части развивается киста семенного канатика. У новорожденных также встречается гидроцеле, не сопровождающееся проходимостью влагалищного отростка [119]. Гидроцеле без сообщения развивается в результате нарушения соотношения процессов секреции и реабсорбции жидкости и наблюдается после небольших травм, перекрута яичка, эпидидимита, операций по поводу варикоцеле (вследствие перевязки лимфатических сосудов) либо может рецидивировать после первичной пластики сообщающегося или несообщающегося гидроцеле.

3.3.2. Диагностика

Классически сообщающееся гидроцеле описывают как гидроцеле, изменяющееся в размерах, и обычно оно связано с началом двигательной активности. Диагноз можно установить по данным анамнеза и физикального исследования. В большинстве случаев его выявляют при трансиллюминации мошонки, при этом следует помнить о том, что кишечник, заполненный жидкостью, и некоторые опухоли в препубертате также могут просвечиваться при трансиллюминации [120, 121]. Если диагностировано гидроцеле, оно не должно вправляться и вызывать какие-либо симптомы. Область отечности гладкая, просвечивается и обычно безболезненна при пальпации. Если есть сомнения относительно причины увеличения мошонки, следует провести УЗИ, обладающее почти 100%-ной чувствительностью в диагностике патологии мошонки. Для дифференциации гидроцеле от варикоцеле и перекрута яичка используют УЗИ в режиме Допплера, хотя эти заболевания могут сопровождаться гидроцеле.

3.3.3. Лечение

В большинстве случаев хирургическое лечение гидроцеле не показано в первые 12 месяцев жизни из-за тенденции к спонтанному рассасыванию (УД: 2) [122]. Риск прогрессирования до паховой грыжи при наблюдении небольшой, и гидроцеле не приводит к ущемлению [122]. Раннее хирургическое лечение показано при подозрении на сопутствующую паховую грыжу или патологию яичка (УД: 2) [123, 124]. Сохранение простого гидроцеле мошонки после 12 месяцев жизни является показанием к хирургической пластике. К настоящему времени не получено данных о том, что этот тип гидроцеле сопровождается риском повреждения яичек. Естественное развитие гидроцеле в возрасте старше двух лет плохо описано, и по результатам систематического обзора отсутствуют убедительные данные, чтобы дать точные рекомендации. Более позднее хирургическое лечение может уменьшить количество операций и не сопровождается увеличением числа осложнений [125].

По данным анамнеза и обследования, на первой же консультации необходимо решить вопрос о наличии поражения с другой стороны (УД: 2) [126]. При развитии гидроцеле в более позднем возрасте с подозрением на несообщающуюся форму вероятность спонтанного рассасывания составляет 75%, поэтому рекомендуется динамическое наблюдение в течение 6–9 месяцев [127]. У детей операция заключается в лигировании незаросшего влагалищного отростка через паховый доступ и дренировании дистальной части культи, в то время как при гидроцеле канатика кистозное образование иссекают или вскрывают (УД: 4) [121, 123, 128, 129]. У опытных хирургов частота повреждения яичек при пластике гидроцеле или паховой грыжи очень низкая (0,3%) (УД: 3). Лапароскопическая пластика грыжи с чрескожной перевязкой влагалищного отростка является малоинвазивной альтернативой открытой грыжепластике [130, 131]. Не рекомендуется назначать склерозирующие препараты, учитывая риск развития химического перитонита в участке брюшины, сообщающемся с влагалищным отростком (УД: 4) [121, 123]. Для лечения вторичного несообщающегося гидроцеле используют мошоночный доступ (технику Лорда или Жабуле).

3.3.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению гидроцеле

Резюме по данным литературы	**УД**
В большинстве случаев хирургическое лечение гидроцеле не показано в первые 12 месяцев жизни из-за тенденции к спонтанному рассасыванию. При наблюдении отмечается небольшой риск прогрессирования до паховой грыжи	2a
У детей операция заключается в лигировании незаросшего влагалищного отростка через паховый доступ	4

Рекомендации	**УД**	**СР**
В большинстве случаев необходимо наблюдать гидроцеле до 12 месяцев, прежде чем рекомендовать хирургическое лечение	2a	Сильная
Раннее проведение хирургического лечения показано при подозрении на сопутствующую паховую грыжу или патологию яичка	2b	Сильная
Если есть сомнения относительно причины увеличения мошонки, следует выполнить УЗИ	4	Сильная
Не следует назначать склерозирующие препараты, учитывая риск развития химического перитонита	4	Сильная

3.4. Острые заболевания мошонки у детей

3.4.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

Острые заболевания мошонки в детской урологии считают неотложными состояниями. Чаще всего они вызваны перекрутом яичка, придатка яичка и эпididимитом/эпididимоорхитом [132–137]. Кроме того, острую боль в мошонке могут вызывать идиопатический отек мошонки, орхит при паротите, варикоцеле, гематома мошонки, ущемленная грыжа, аппендицит или системное заболевание (пурпура Шенлейна–Геноха) [138–150]. Травма может быть причиной острой боли в мошонке при наличии гематомы, контузии яичка, дислокации с разрывом или перекрута [151–156]. В редких случаях причиной боли в мошонке легкой/средней степени является некроз жировой ткани у мальчиков препубертатного возраста с избыточным весом после воздействия холода [157].

В этой главе обсуждаются перекрут яичка и эпididимит, а рецидивирующий эпididимит описан в главе по инфекциям. Перекрут яичка чаще возникает в неонатальном периоде и в пубертатном возрасте, а перекрут привесков яичка встречается в более широком возрастном диапазоне.

Острый эпididимит характерен для двух возрастных групп: до года и в возрасте 12–15 лет [158, 159]. В одном исследовании частота развития эпididимита составила около 1,2 случая на 1 тыс. мальчиков в год [160]. В перинатальном периоде перекрут семенного канатика чаще всего развивается до рождения, и в 11–21% случаев наблюдается двустороннее поражение [161]. В большинстве случаев перекрут происходит экстравагинально в отличие от типичного для периода полового созревания интравагинального перекрута.

3.4.2. Диагностика

Процесс обычно начинается с боли в мошонке, кроме перекрута у новорожденных. Для перекрута яичка или привеска яичка характерно внезапное появление крайне выраженной боли в сочетании со рвотой [162, 163].

Продолжительность симптомов при перекруте яичка меньше (в 69% случаев они развиваются в течение 12 часов), чем при перекруте придатка яичка (62%) и остром эпididимите (31%) [134, 135, 159].

В ранней фазе диагноз можно поставить исходя из локализации болей. При остром эпididимите выявляют болезненность придатка при пальпации, в то время как при перекруте яичка чаще определяется болезненность при пальпации яичка, а при перекруте придатка яичка отмечают изолированную болезненность его верхнего полюса [159].

Патологическое расположение яичка при перекруте встречается чаще, чем при эпididимите [134]. Простым способом выявления перекрута яичка служит определение кремастерного рефлекса, чувствительность которого составляет 100%, специфичность – 66% (УД: 3) [158, 163]. Придание мошонке возвышенного положения уменьшает выраженность боли при эпididимите, но не при перекруте яичка.

При эпididимите часто развивается фебрильная температура (11–19%). При перекруте придатка яичка классический симптом «голубой точки» определяется только в 10–23% случаев [133, 134, 158, 164]. Во многих случаях трудно определить причину острого заболевания мошонки только по данным анамнеза и физикального обследования [132–137, 158, 164]. Положительный результат посева мочи отмечается только в небольшой части случаев при эпididимите [136, 158, 164, 165]. Следует помнить, что нормальный результат общего анализа мочи не позволяет исключить эпididимит. Аналогично изменения в анализе мочи не исключают перекрута яичка.

При обследовании детей с острым заболеванием мошонки информативным методом является УЗИ в режиме Допплера, с чувствительностью 63,6–100%, специфичностью 97–100%, положительной прогностической ценностью 100% и отрицательной прогностической ценностью 97,5% (УД: 3) [166–171]. Использование УЗИ в режиме Допплера позволяет уменьшить частоту проведения хирургической ревизии мошонки при ее острых поражениях, но результаты УЗИ субъективны, и у детей препубертатного возраста его проведение вызывает ряд сложностей [168, 172]. Кроме того, на ранних стадиях перекрута – частичного или непостоянного – можно определить артериальный кровоток, который затрудняет диагностику. Сохранение артериального кровотока не исключает диагноза перекрута яичка. В многоцентровом исследовании, включавшем 208 мальчиков с перекрутом яичек, кровоснабжение яичек в 24% случаев было нормальным или повышенным [168]. Всегда необходимо проводить сравнение со здоровой стороной.

Более высокую информативность имеет УЗИ с высоким разрешением, которое позволяет непосредственно визуализировать перекрут семенного канатика с чувствительностью 97,3% и специфичностью 99% (УД: 2) [168, 173].

Сцинтиграфия и в последнее время динамическая субтракционная МРТ органов мошонки с динамическим контрастированием имеют сопоставимые с УЗИ показатели чувствительности и специфичности [174–177]. Эти исследования нужны в тех случаях, когда диагноз менее вероятен и когда по данным анамнеза и физикального обследования нельзя исключить перекрут яичка. Их следует проводить незамедлительно, не откладывая хирургическую ревизию [164].

Диагноз острого эпидидимита у мальчиков в основном устанавливают на основании клинических данных и дополнительного обследования. Однако следует помнить, что выявление вторичных воспалительных изменений и отсутствие узелков вне яичек на УЗИ в режиме Допплера у детей с перекрутом придатка яичка могут свидетельствовать об ошибочном диагнозе «эпидидимит» [178]. У мальчиков в препубертате при остром эпидидимите частота выявления вызвавших его аномалий мочеполовой системы составляет 25–27,6%. Целесообразность полного урологического обследования всех детей с острым эпидидимитом по-прежнему оспаривается [136, 158, 160].

3.4.3. Лечение

3.4.3.1. Эпидидимит

У мальчиков препубертатного возраста этиология обычно неизвестна, поскольку патологический процесс выявляют только в 25% случаев. Посев мочи обычно стерильный, и в отличие от мальчиков старшего возраста частота заболеваний, передающихся половым путем, очень низкая.

Лечение антибиотиками, хотя его часто начинают в первую очередь, в большинстве случаев не показано, если в общем анализе и посеве мочи не определяются бактерии [160, 179]. Эпидидимит обычно купируется самостоятельно и при поддерживающей терапии (т.е. минимизации физической активности и назначении анальгетиков) излечивается без остаточных явлений (УД: 3). Бактериальный эпидидимит может осложняться абсцессом или некрозом яичек, что требует хирургической ревизии [180].

3.4.3.2. Перекрут яичка

Устранение перекрута яичка проводят вручную без анестезии. Для этого яичко поворачивают кнаружи, пока не появится боль или явно ощутимое сопротивление. Эффективность определяется как немедленное устранение боли и отсутствие патологических изменений при физикальном обследовании (УД: 3) [181]. Для оценки манипуляции можно использовать УЗИ в режиме Допплера [182]. После успешного устранения перекрута необходимо провести двустороннюю орхипексию. Эту операцию выполняют не в плановом порядке, а сразу же после устранения перекрута. В одном исследовании у 17 из 53 пациентов выявлен остаточный перекрут во время ревизии, включая 11 пациентов, у которых после устранения перекрута вручную отсутствовала боль [181, 183].

Перекрут придатка яичка можно лечить консервативно с помощью нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) (УД: 4). В одном исследовании при ультразвуковом контроле не выявлено атрофии яичек в течение 6 недель наблюдения. В неясных случаях и при сохранении боли рекомендуется проводить хирургическую ревизию [171].

3.4.3.3. Хирургическое лечение

Перекрут яичка – неотложное состояние, при котором требуется немедленное хирургическое лечение. Два наиболее важных фактора, определяющих частоту спасения яичек на начальной стадии, – это время от развития симптомов до устранения перекрута и степень перекрута [184]. Если угол заворота составит более 360°, тяжелая атрофия яичек развивается уже через 4 часа. При неполном перекруте (180–360°) атрофия может не наблюдаться при сохранении симптомов до 12 часов. Однако во всех случаях перекрута свыше 360° и сохранении симптомов более 24 часов развивалась тяжелая атрофия яичек или выполнялась орхэктомия [185].

Раннее проведение хирургического вмешательства с устранением перекрута (среднее время сохранения перекрута < 13 часов) сохраняет фертильность [186]. Во всех случаях перекрута яичек неотложную ревизию необходимо провести в течение 24 часов после развития симптомов. Если перекрут семенного канатика сохраняется более 24 часов, следует провести отсроченную ревизию (УД: 3) [184, 185]. До настоящего времени сохраняются противоречия относительно необходимости устранения перекрута и сохранения яичка либо проведения орхэктомии с целью сохранить функцию второго яичка и фертильность после длительного (более 24 часов) перекрута яичка. Качество эякулята сохраняется и после орхэктомии, и после орхипексии по сравнению с группой здоровых мужчин, хотя орхэктомия способствовала более качественным морфологическим характеристикам сперматозоидов [187].

При ревизии также проводится фиксация второго яичка. После орхипексии заболевание рецидивирует редко (4,5%), но может развиться через несколько лет после операции. Общих рекомендаций о предпочтительном типе фиксации и шовном материале нет [188]. Рядом авторов предложено рассечение белочной оболочки с созданием лоскута из влагалищной оболочки с целью профилактики или лечения синдрома сдавления [189].

Для снижения выраженности ишемически-реперфузионного повреждения и сохранения жизнеспособности пораженного и контралатерального яичка рекомендуется использовать внешнее охлаждение и ряд препаратов [190–194]. При перекруте в пренатальном и неонатальном возрасте целесообразно выполнять фиксацию второго яичка, хотя в литературе нет данных в пользу этого подхода, или удалять атрофированное яичко.

3.4.4. Наблюдение

Пациентам необходимо наблюдение в основном по поводу нарушения фертильности и гормональных изменений. Несмотря на своевременную и адекватную ликвидацию перекрута и фиксацию яичка, у половины пациентов может развиваться атрофия яичка, даже при оценке яичка во время операции как жизнеспособного. Необходимо информировать об этом пациентов и родителей [195].

3.4.4.1. Фертильность

Результаты различны и противоречивы. В одном из исследований односторонний перекрут семенного канатика значительно повлиял на сперматогенез примерно у 50% пациентов и вызвал пограничные нарушения еще у 20% больных [176]. Хотя в 30% случаев после паротитного орхита развивается некоторая атрофия, получены противоречивые отдаленные результаты в отношении фертильности [196].

После одностороннего перекрута частота наступления беременности не снижается и отсутствуют различия между пациентами, которым выполнена орхипексия или орхэктомия [197].

3.4.4.2. Субфертильность

У 36–39% пациентов после перекрута определяется снижение фертильности. При анализе эякулята нормальные результаты при длительном наблюдении выявляют только в 5–50% случаев [184]. Раннее хирургическое вмешательство (при среднем времени перекрута < 13 часов) с устранением перекрута позволяет сохранить фертильность, но при более длительном периоде перекрута (среднее время 70 часов) с последующей орхэктомией наблюдается снижение фертильности [186].

Субфертильность и бесплодие развиваются вследствие прямого повреждения яичка после перекрута. Это связано не только с нарушением кровоснабжения, но и с ишемически-реперфузионным повреждением, которое происходит после устранения перекрута, когда свободные радикалы кислорода быстро попадают в паренхиму яичка [184].

3.4.4.3. Уровень андрогенов

Хотя у больных, перенесших перекрут семенного канатика, повышен уровень ФСГ, лютеинизирующего гормона (ЛГ) и тестостерона по сравнению с группой контроля, эндокринная функция яичек сохраняется на нормальном уровне [187].

3.4.4.4. Неразрешенные вопросы

Хотя перекрут яичка встречается часто, механизм перекрута в неонатальном и пренатальном возрасте точно не изучен, поэтому непонятно, насколько необходимо проводить фиксацию второго яичка. Кроме того, не определено влияние атрофированного яичка на фертильность.

Резюме по данным литературы	**УД**
Диагностика перекрута яичка основана на клинической картине и данных физикального исследования	
УЗИ в режиме Допплера представляет собой высокоэффективный метод диагностики острых заболеваний мошонки со сравнимой со сцинтиграфией и субтракционной МРТ с динамическим контрастированием эффективностью	2a
У детей неонатального возраста острые заболевания мошонки требуют экстренного лечения	3

Рекомендации	УД	СР
Перекрут яичка – неотложное состояние, при котором требуется экстренное хирургическое лечение	3	Сильная
Новорожденным с перекрутом яичка необходимо выполнять фиксацию контралатерального яичка. При перекруте в пренатальном возрасте время операции, как правило, определяется клиническими данными	3	Слабая
Тактика лечения определяется по результатам физикального исследования. Для оценки острого поражения мошонки показано УЗИ в режиме Допплера, но его выполнение не должно задерживать хирургическую ревизию	2a	Сильная
Перекрут придатка яичка можно лечить консервативно, но в неясных случаях и при сохранении болей необходимо проводить хирургическую ревизию	3	Сильная
В случаях, когда перекрут яичка сохранялся более 24 часов, необходимо провести срочную ревизию. При антенатальном перекруте время операции, как правило, определяется клиническими данными	3	Сильная

3.5. Гипоспадии

3.5.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

3.5.1.1. Эпидемиология

По данным реестрового исследования EUROCAT, общая распространенность гипоспадии в Европе составляет 18,6 новых случаев на 10 000 родов (5,1–36,8). Эти показатели оставались стабильными с 2001 по 2010 г. [198, 199].

Средняя распространенность гипоспадии в мире, по данным обширного систематического обзора литературы, варьирует: в Европе – 19,9 (диапазон 1–464), Северной Америке – 34,2 (6–129,8), Южной Америке – 5,2 (2,8–110), Азии – 0,6–69, Африке – 5,9 (1,9–110), Австралии – 17,1–34,8. Получены противоречивые данные по тенденции – различные тренды в Европе и повышение показателей в США [200, 201].

3.5.2. Факторы риска

Наиболее вероятные факторы риска развития гипоспадий – генетические, плацентарные и/или связанные с внешней средой (УД: 2b) [198, 199]. Взаимодействие генетических факторов и факторов окружающей среды помогает объяснить отсутствие репликации в генетических исследованиях по гипоспадии. Считается, что полиморфизм одного нуклеотида влияет на риск развития гипоспадии только при воздействии факторов окружающей среды (УД: 2b) [199, 202].

- В 7% семей выявляются родственники с гипоспадией, хотя это чаще наблюдается при дистальных и средних формах [202–205].
- Только в редких случаях удается выявить эндокринные нарушения.
- Риск развития гипоспадий выше у детей, родившихся с низким весом [202–205].
- За последние 25 лет наблюдается значительное повышение частоты развития гипоспадий.
- Эндокринные разрушители являются одним из компонентов многофакторной модели гипоспадии.
- Применение пероральных контрацептивов до беременности не сопровождается повышением риска развития гипоспадии у детей, а во время беременности увеличивает риск средних и проксимальных гипоспадий (УД: 2a) [203–206].

3.5.3. Классификация

Гипоспадию обычно классифицируют по анатомической локализации проксимально смещенного меатуса:

- дистальная – передние формы гипоспадии (головчатая, коронарная или дистальная пенильная, наиболее частые формы);
- промежуточная – средняя форма гипоспадии (пенильная);
- проксимальная – задняя форма (пеноскротальная, мошоночная, промежностная).

Патологические изменения после высвобождения от кожи могут оказаться значительно более тяжелыми. Для описания тяжести и сложного характера гипоспадии не всегда достаточно анатомической локализации меатуса. По этой причине часто используется простая классификация, связанная с тяжестью проблемы, в которой учитываются длина полового члена, размер и форма головки,

качество уретральной пластинки и наличие искривления полового члена. В данной классификации выделяется два типа гипоспадии:

- легкая форма гипоспадии (изолированная головчатая или стволовая гипоспадия без сопутствующих хорд, микропениса или аномалий мошонки);
- тяжелая форма гипоспадии (пеноскротальная, промежностная с сопутствующими хордами и аномалиями мошонки).

3.5.4. Диагностика

Как правило, гипоспадию диагностируют при рождении (за исключением случаев мегамеатуса с интактной крайней плотью). При диагностике необходимо указать местные изменения:

- положение, форму и ширину меатуса;
- наличие атрезии уретры и разделения губчатого тела;
- внешний вид крайней плоти и мошонки;
- размер полового члена;
- искривление полового члена при эрекции.

Кроме того, при диагностическом обследовании следует исключить сопутствующие аномалии, в том числе:

- крипторхизм (до 10% случаев);
- открытый влагалищный отросток или паховую грыжу (в 9–15% случаев).

Тяжелые гипоспадии с одно- или двусторонним непальпируемым яичком либо с подозрением на половые органы смешанного типа требуют полного генетического и эндокринологического обследования сразу же после рождения для исключения НПР, особенно врожденной гиперплазии надпочечников.

Отделение мочи по каплям и вздутие уретры жидкостью требуют исключения меатостеноза. В систематическом обзоре не показано корреляции между тяжестью гипоспадии и аномалиями развития верхних и нижних мочевыводящих путей (УД: 3) [207].

3.5.5. Лечение

3.5.5.1. Показания для реконструкции и цели лечения

Для определения тактики лечения важно разделить функционально необходимые и эстетически оправданные процедуры.

Показания к операции включают:

- проксимально расположенный меатус, вызывающий вентральное отклонение или разбрызгивание струи мочи;
- меатостеноз;
- переднее искривление полового члена;
- расщепление головки;
- ротацию полового члена с патологическим расположением кожного шва;
- вид кожи крайней плоти;
- транспозицию полового члена и мошонки;
- расщепление мошонки.

При физикальном исследовании необходимо осмотреть все анатомические отделы полового члена и оценить степень изменений каждого из них. При осмотре определяются локализация меатуса, степень проксимальной спонгиозной гипоспадии, наличие и выраженность искривления полового члена, ширина и глубина уретральной пластинки, размер головки, степень дефицита кожи по вентральной поверхности, доступность крайней плоти и изменения мошонки, например пеноскротальная транспозиция и раздвоенная мошонка.

Поскольку все хирургические процедуры сопровождаются риском развития осложнений, крайне важно провести подробное предоперационное консультирование родителей.

Чтобы достичь приемлемых функциональных и косметических результатов, необходимо исправить искривление полового члена, сформировать новую уретру адекватного размера, подвести неомеатус к кончику головки и обеспечить достаточное покрытие кожей ствола полового члена (УД: 4) [208] (рис. 3). Необходимо применять увеличивающие очки и специальные тонкие синтетические рассасывающиеся шовные материалы (6/0–7/0). Как и при любых операциях на половом члене, прижигание следует проводить с крайней осторожностью. Рекомендуется биполярная коагуляция. Для обеспечения удовлетворительного результата важно знать ряд хирургических реконструктивных методов, особенности ухода за раной и ведения в послеоперационном периоде.

3.5.5.2. Гормональная терапия в предоперационном периоде

В литературе отсутствуют данные высокого качества по влиянию предоперационной гормональной терапии (андрогенной стимуляции) на улучшение результатов хирургического лечения. Для увеличения окружности головки с целью адекватной мобилизации уретральной пластинки и снижения риска расхождения головки в предоперационном периоде целесообразно провести гормональную терапию с помощью местного или парентерального назначения тестостерона, дигидротестостерона или бета-хорионического гонадотропина [206, 209, 210]. Он позволяет значительно увеличить размер головки и ствола полового члена (УД: 1b) [211, 212].

Данные трех рандомизированных исследований умеренного качества свидетельствуют о более низкой частоте уретро-кожных свищей и повторных операций у пациентов, которым проводилась предоперационная гормональная терапия [213].

В большинстве случаев терапия тестостероном перед операцией хорошо переносится. Встречаются транзиторные побочные эффекты со стороны поведения ребенка, пигментация кожи полового члена, появление волос на лобке, раздражение и покраснение кожи полового члена, усиление эрекций и периоперационные кровотечения, однако в литературе не описаны длительные побочные эффекты, связанные с гормональной стимуляцией. Также не представлено данных по возможному влиянию на созревание костной ткани [210, 213, 214].

Имеются опасения относительно отрицательного влияния тестостерона на заживление раны и усиление кровопотери во время операции. Терапию рекомендуется прекращать за 1–2 месяца до пластики с целью профилактики осложнений во время или после операции [215].

3.5.5.3. Возраст проведения операции

Оперативное лечение первичных гипоспадий обычно проводят в возрасте 6–18 (24) месяцев (УД: 3) [208, 216, 217]. Возраст проведения операции не относится к факторам риска осложнений уретропластики в препубертатном периоде при выполнении тубуляризированной рассеченной уретропластики (TIP) (УД: 2b) [216]. Согласно результатам проспективного контролируемого исследования, частота осложнений после первичной TIP у взрослых в 2,5 раза выше, чем у детей (УД: 2a) [218].

3.5.5.4. Искривление полового члена

Если имеется искривление полового члена, оно в 70% случаев поддается коррекции путем обнажения полового члена (от кожных хорд) и иссечения соединительной ткани истинных хорд на вентральной поверхности полового члена [219]. Пластинка уретры содержит соединительную ткань с большим количеством сосудов и во многих случаях не вызывает искривления [220, 221]. Остаточные хорды вызваны диспропорцией пещеристых тел, и при их выявлении необходимо выпрямить половой член, как правило с помощью дорсальной срединной пликации или ортопластики (модификация пликации по Несбиту, в том числе с элевацией сосудисто-нервных пучков). При более тяжелом искривлении (> 45°), которое часто сочетается с короткой уретральной пластинкой, требующей пересечения, рекомендуется вентральное удлинение полового члена для профилактики укорочения. Она включает вентральное поперечное рассечение белочной оболочки с 3 до 9 часов, с пластикой лоскутом или трансплантатом влагалищной оболочки или без пластики в случае выполнения нескольких коротких вентральных корпоротомий (УД: 2b) [222]. После вентрального удлинения, как правило, дополнительно проводится короткая срединная дорсальная пликация.

Согласно результатам ретроспективного исследования, дорсальная пликация независимо от других факторов связана с рецидивом вентрального искривления. Вентральная пластика кавернозных тел при тяжелом искривлении имеет хорошие отдаленные результаты и безопасна в отношении эректильной функции (УД: 2b) [223].

3.5.5.5. Реконструкция уретры

В основе пластики гипоспадий лежит сохранение обильно васкуляризованной пластинки уретры и ее использование для реконструкции уретры [221]. Мобилизация губчатого тела/уретральной пластинки и бульбозного отдела уретры снижает необходимость пересечения уретральной пластинки (УД: 2b) [222].

Если пластинка уретры широкая, ее можно свернуть в трубку по методу Тирша–Дюплея. Если пластинка слишком узкая, для сворачивания рекомендуется рассечь по ее средней линии для расслабления, а затем выполнить реконструкцию по технике Snodgrass-Orkiszewski. Данная методика стала стандартной при дистальных и промежуточных гипоспадиях [224–227]. При глубоком рассечении уретральной пластинки при первичной и повторной пластике рекомендуется покрывать поверхность лоскутом внутреннего листка крайней плоти (или слизистой щеки) по типу «inlay» [228]. Это также позволяет продлить разрез за край пластинки для профилактики меатостеноза (УД: 2a) [229, 230].

При дистальных формах гипоспадии описаны различные другие техники (Мэтью, перемещение уретры) (УД: 2b) [231]. Для лечения проксимальных форм гипоспадии применяется техника TIP [224–227, 232]. При этом не следует сочетать элевацию уретральной пластинки и мобилизацию уретры с операцией TIP, поскольку это приводит к очаговой деваскуляризации неоуретры с развитием симптоматической стриктуры (УД: 2b) [233]. Техника «onlay» с использованием островкого лоскута крайней плоти является стандартным вариантом, который предпочтителен при проксимальных формах, если уретральная пластинка слишком узкая или имеет плохое состояние [219]. При одноэтапной пластике можно использовать лоскут крайней плоти по типу «onlay» (УД: 2b) [234].

Если целостность пластинки уретры сохранить невозможно, используют одно- или двухэтапную пластику. В первом случае для профилактики стриктур уретры применяют модификацию тубуляризированного лоскута (по Дюкетту) по типу «трубки onlay» или «inlay-onlay» или укладывают лоскут «onlay» на белочную оболочку [235–237] (УД: 3); альтернативным вариантом является техника Koyanagi-Hayashi [238–241]. В течение последних нескольких лет отдается предпочтение двухэтапной пластике, которая дает благоприятные результаты и связана с низким риском рецидива вентрального искривления при различной частоте отдаленных осложнений [230, 235, 242–246].

3.5.5.6. Повторные пластики гипоспадий

Для повторной пластики гипоспадий окончательные рекомендации привести невозможно. Используют все вышеописанные методы, различные способы, нередко в модификациях, в зависимости от индивидуальной ситуации и потребностей пациента.

TIP – метод тубуляризированной рассеченной уретропластики; MAGPI – выведение наружного отверстия мочеиспускательного канала и гланулопластика.

Рис. 3. Алгоритм лечения гипоспадии

3.5.5.7. Реконструкция полового члена после формирования неоуретры

После формирования новой уретры операцию завершают пластикой головки и восстановлением кожи полового члена. Если кожи для закрытия головки недостаточно, можно использовать метод двойной поверхности (Cecil-Michalowski) на крайней плоти или увести линию швов в мошонку. В странах, где обрезание широко не распространено, можно выполнить реконструкцию крайней плоти. Хотя она связана с риском специфических осложнений, реконструкция не повышает риск неэффективности уретропластики [247]. Однако при операции TIP использование лоскута мясистой оболочки крайней плоти снижает частоту образования свищей (УД: 2b) [224, 225].

3.5.5.8. Отток мочи и перевязка раны

Моча отводится с помощью трансуретрального капельного стента либо через дренажную трубку, выведенную над лобком. Некоторые хирурги не проводят дренирование после пластики дистальной гипоспадии [248, 249]. Общепринято накладывать циркулярную повязку с небольшим давлением, а также назначать антибиотики в профилактических целях (УД: 4) [249]. Проведение антибактериальной профилактики после операции противоречиво (УД: 2b) [250, 251]. В настоящее время не определены оптимальные продолжительность стентирования и тип повязок.

3.5.5.9. Результаты

В ряде исследований оценивали факторы риска осложнений после пластики гипоспадии. В анализе проспективных данных показано, что размер головки (< 14 мм), проксимальная локализация меатуса и повторная операция являются независимыми факторами риска уретральных осложнений [249, 252]. Небольшое число операций, проводимых хирургом, независимо связано с риском развития свища, стриктуры или дивертикула (УД: 3) [249, 253].

По данным метаанализа, самая низкая частота осложнений TIP и повторных операций наблюдается при первичной пластике дистальных форм гипоспадии (4,5%), далее идут проксимальные формы (12,2%) и повторные операции (23,3%) [224–227, 231, 249]. При дистальных формах гипоспадий частота осложнений (свищи, меатостеноз, расхождение, рецидив вентрального искривления и гематома) составляет менее 10% [253, 254]. После пластики Мэтью и TIP при дистальных гипоспадиях частота развития свищей составляет 3,4–3,6% [232, 255, 256].

Частота осложнений операции TIP и пластики «onlay» при первичных тяжелых гипоспадиях сопоставима и составляет 24 и 27% соответственно. Она выше при пластике трансплантатом и островковой пластике кожей крайней плоти, свернутой в трубку [219]. По данным сравнительного исследования, частота осложнений одноэтапной пластики по Koyanagi с модификацией Hayashi достигает 61% [238, 249]. В 13% случаев после этапной пластики слизистой щеки требуется повторная операция, и более чем у трети пациентов после второго этапа развиваются осложнения, чаще всего с частичным рубцеванием трансплантата [256, 257]. Частота осложнений двухэтапной лоскутной пластики при длительном наблюдении составила 68% [249], а в другом исследовании в 28% случаев потребовалась повторная операция [230, 249].

3.5.6. Наблюдение

Необходимо проводить длительное наблюдение до подросткового возраста для выявления стриктур уретры, нарушений мочеиспусканий и рецидива искривления полового члена, дивертикулов и расхождения краев головки [258]. До половины осложнений, которые требуют повторной пластики, развиваются более чем через год после операции (УД: 2b) [259].

После пластики гипоспадии часто наблюдается обструктивная кривая мочеиспускания, и, хотя в большинстве случаев она не имеет клинического заключения, требуется длительное наблюдение [260–263] (УД: 2a). У больных после пластики гипоспадий ниже скорость мочеиспускания, особенно после коррекции хорд, но она не связана с симптомами нарушенного мочеиспускания [264] (УД: 2a).

Разработаны объективные шкалы для оценки результатов пластики гипоспадии (HOSE) (УД: 2b) [265] и косметического вида (HOPE) (УД: 2a) [266]. Шкала восприятия детьми полового члена (PPPS) является достоверным инструментом оценки результатов операции по поводу гипоспадии самим мальчиком, а также служит для оценки эффективности родителями и урологами, не проводившими операцию (УД: 2a) [267]. Следует признать, что хирурги более оптимистично оценивают косметические результаты по сравнению с родителями, которые заполняют валидированные шкалы [268]. В современных шкалах недостаточно представлены исходы, описываемые пациентами, отдаленные результаты и сексуальная функция [269].

У подростков и взрослых, которые перенесли в детском возрасте пластику гипоспадии, несколько повышена частота неудовлетворенности размером полового члена, особенно после пластики проксимальных форм гипоспадии, но по сексуальному поведению они не отличаются от контрольных групп (УД: 2a-2b) [270, 271]. Согласно длительному наблюдению мужчин, рожденных с гипоспадией, они меньше удовлетворены косметической формой полового члена по всем параметрам PPS; также отмечается различие в длине полового члена (9,7 и 11,6 см) и чаще встречается низкая максимальная скорость мочеиспускания; особенно это выражено при сравнении пациентов с проксимальной формой гипоспадии и контрольной группы [249, 272].

В систематическом обзоре удовлетворенности пациентов косметическими результатами в отдаленном периоде получены следующие данные [273]:

- восприятие размера полового члена сильно не отличается от контроля;
- при достижении пубертатного возраста пациенты более критичны к косметическим результатам операции и чаще воспринимают их отрицательно;
- больные сильнее воспринимают деформацию, и у них выше социальная смущенность.

Большинство инструментов направлены на удовлетворенность косметическими результатами после операции, и только одна шкала позволяет оценить функцию мочеиспускания. Ни в одну из шкал не входят сексуальная функция и психологические последствия [274].

3.5.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению гипоспадии

Резюме по данным литературы	**УД**
Оперативное лечение первичных гипоспадий обычно проводят в возрасте 6–18 (24) месяцев.	3
Цели лечения – исправить искривление полового члена, сформировать новую уретру адекватного размера, подвести неомеатус к кончику головки пениса и по возможности достичь приемлемого косметического результата.	4
Андрогенная стимуляция позволяет увеличить длину полового члена и окружность головки.	1b
Частота осложнений при одноэтапной пластике дистальных и проксимальных форм гипоспадии составляет 10 и 25% соответственно. При двухэтапной пластике показатели выше и сильно варьируют, от 28 до 68%.	3
Сексуальная функция обычно сохранена, но пациенты описывают высокий уровень восприятия деформации и социальной изоляции.	2b

Рекомендации	**СР**
При рождении ребенка необходимо дифференцировать изолированную гипоспадию от НПР, которое чаще всего связано с крипторхизмом или микропенисом	Сильная
Важно описать родителям функционально необходимые и эстетически оправданные операции (психологические, косметические показания) и возможные осложнения	Сильная
Детям с проксимальными формами гипоспадии, небольшим половым членом, снижением окружности головки или короткой уретральной пластинкой перед операцией можно назначить андрогенную стимуляцию, хотя в литературе недостаточно данных по ее преимуществам и недостаткам	Слабая
При дистальных формах гипоспадии показаны операция Duplay-Thiersch, оригинальная и модифицированная операция TIP. При более тяжелых формах гипоспадии используют уретропластику методом «onlay» или двухэтапную пластику. Лечебный алгоритм представлен на рис. 3. При сильном искривлении полового члена (> 30°) показана коррекция	Слабая
Необходимо проводить длительное наблюдение до подросткового возраста для выявления стриктур уретры, нарушений мочеиспускания, эякуляции, рецидива искривления полового члена и оценки удовлетворенности пациента	Сильная
Для оценки функциональных и косметических результатов пластики гипоспадии необходимо использовать валидированные объективные шкалы	Сильная

3.6. Врожденное искривление полового члена

3.6.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

Врожденное искривление полового члена представляет собой сгибание нормально сформированного полового члена вследствие диспропорции кавернозных лет. Встречаемость при рождении составляет 0,6%, и оно связано с асимметрией кавернозных тел при нормально расположенном меатусе [275], вызванной нарушением развития во время эмбриогенеза [276]. С другой стороны, частота клинически значимого врожденного искривления намного ниже, поскольку степень искривления и частота сексуальной дисфункции широко варьируют [277]. В большинстве случаев наблюдается вентральное искривление (48%), далее идет латеральное (24%), дорсальное (5%) и сочетание вентрального и латерального (23%) [278]. Большинство случаев вентрального искривления связано с гипоспадиями из-за хорды или вентральной дисплазии пещеристых тел [279]. Аналогично дорсальное искривление чаще всего связано с эписпадией/экстрофией.

Искривление > 30° считают клинически значимым; искривление > 60° может влиять на возможность совершить половой акт во взрослом возрасте (УД: 4). Небольшие искривления полового члена могут быть следствием дефицита кожи на вентральной поверхности полового члена, и их следует дифференцировать от аномалии развития кавернозных тел. При искривлении, связанном с гипоспадией или эписпадией, рекомендуется обратиться к соответствующим главам рекомендаций.

3.6.2. Диагностика

Искривление обычно не выявляют до взрослого возраста, поскольку внешне половой член выглядит нормальным, а искривление появляется только при эрекции. Пациенты, как правило, обеспокоены эстетическими и/или функциональными аспектами [280]. Кроме точного сбора анамнеза, который позволяет исключить вероятность приобретенного (посттравматического) искривления, обязательно проводится полное клиническое обследование. Необходимым компонентом является фотографирование полового члена в состоянии эрекции под различными углами [281]. Точная степень искривления обычно определяется во время операции путем вызывания искусственной эрекции.

3.6.3. Лечение

При искривлении показано хирургическое лечение, которое начинают и заканчивают искусственной эрекцией для определения степени искривления и оценки симметричности после пластики [282]. Целью любого вмешательства для коррекции искривления является достижение одинакового размера кавернозных тел. Предложены различные операции, начиная от простого оголения полового члена и пликации, ротации кавернозных тел, использования свободных лоскутов кожи или влагалищной оболочки до полного разобщения полового члена [283, 284]. В обзоре, в котором сравнивали операцию Несбита/модифицированную операцию Несбита [285] и пликацию [286], показано, что, несмотря на снижение риска осложнений и потерю чувствительности, остается неясным, повышает ли пликация риск рецидива [287]. В зависимости от степени искривления и техники имеется риск укорочения полового члена, в среднем на 2,5 см в вытянутом состоянии [288, 289].

Недавно описана техника без корпоротомии, которая дает хорошие результаты, позволяя скорректировать вентральное искривление любой степени без укорочения полового члена и риска развития в послеоперационном периоде эректильной дисфункции [290].

3.6.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению врожденного искривления полового члена

Резюме по данным литературы	**УД**
Изолированное искривление полового члена встречается редко	2a
Врожденное искривление полового члена часто связано с гипоспадией	2a
Диагноз, как правило, устанавливают в позднем детском возрасте	2a
Половой член выглядит измененным только в состоянии эрекции	1b
Врожденное искривление полового члена может вызывать эстетические и функциональные сексуальные проблемы	1b
Врожденное искривление полового члена требует хирургического лечения	1b
Целью хирургического лечения является достижение одинакового размера кавернозных тел	1b

Рекомендации	**УД**	**СР**
Для исключения сопутствующих аномалий у мальчиков с врожденным искривлением необходимо тщательно собирать анамнез и проводить полное клиническое обследование	1a	Сильная
Обязательным компонентом предоперационного обследования является фотографирование полового члена в состоянии эрекции под различными углами	1b	Сильная
Хирургическое лечение проводится после взвешивания эстетических и функциональных последствий искривления	2b	Слабая
В начале и конце операции необходимо вызывать искусственную эрекцию	2a	Сильная

3.7. Варикоцеле у детей и подростков

3.7.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

Варикоцеле определяется как патологическое расширение вен яичка в гроздевидном сплетении, вызванное венозным рефлюксом. Оно редко встречается у мальчиков младше 10 лет, но чаще наблюдается в начале пубертатного возраста. Его выявляют у 14–20% подростков, с одинаковой частотой в подростковом возрасте. Варикоцеле чаще развивается слева (78–93% всех случаев). Правостороннее варикоцеле встречается реже всего; обычно его выявляют только в рамках двустороннего варикоцеле и редко – изолированно [291–293].

Варикоцеле появляется на фоне ускорения роста тела, и механизм его развития плохо изучен. Свое влияние могут оказывать генетические факторы. Анатомическая аномалия, проявляющаяся нарушением венозного оттока, выражается в значительно более высокой частоте левостороннего варикоцеле, поскольку слева внутренняя семенная вена впадает в почечную вену. Варикоцеле может запускать механизмы апоптоза вследствие теплового стресса, депривации андрогенов и накопления токсических веществ. Тяжелое повреждение выявляют у 20% больных, а патологию при обследовании – у 46% подростков. Гистологические изменения у детей и подростков и у бесплодных мужчин сходные. У 70% пациентов с варикоцеле II и III степени определяется уменьшение объема левого яичка.

Ряд специалистов показали обратное развитие роста яичек после варикоцелэктомии у подростков [294, 295]. По результатам метаанализа, средняя пропорция дополнительного роста составляет 76,4% (52,6–93,8%) (УД: 2а) [296]. Это может быть частично связано с отеком яичек из-за пересечения лимфатических сосудов (УД: 2) [297].

Проблемы фертильности появляются у 20% подростков с варикоцеле [298]. Частота неблагоприятного влияния варикоцеле возрастает со временем. После варикоцелэктомии у подростков улучшаются показатели спермограммы (УД: 1) [299–302].

3.7.2. Классификация

Выделяют три степени варикоцеле [303]:

- I – положительная при пробе Вальсальвы (пальпируется только при пробе Вальсальвы);
- II – пальпируемая (пальпируется без пробы Вальсальвы);
- III – видимая (выявляется на расстоянии).

3.7.3. Диагностика

Варикоцеле в основном протекает бессимптомно, редко вызывая боль. Его может заметить пациент или его родители либо выявить педиатр при обычном осмотре. Установление диагноза зависит от клинического выявления скоплений расширенных и извитых вен в положении стоя; вены более выражены, когда пациент выполняет пробу Вальсальвы. При пальпации следует оценить размер обоих яичек, чтобы выявить меньшее.

Венозный рефлюкс в гроздевидное лозовидное сплетение диагностируют при УЗИ в режиме цветного Допплера в положении лежа и стоя [304]. Венозный рефлюкс, выявляемый только при УЗИ, относят к субклиническому варикоцеле. При УЗИ или с помощью орхидометра измеряют объем яичек, чтобы дифференцировать гипоплазию яичек. У подростков гипоплазированным считают яичко, объем которого более чем на 2 см3 или 20% меньше по сравнению с другим яичком (УД: 2) [305].

Прорастание опухоли Вильмса в почечную или нижнюю полую вену может привести к вторичному варикоцеле. Мальчикам препубертатного возраста и с изолированным правосторонним варикоцеле показано выполнение УЗИ почек (УД: 4).

Для оценки повреждения яичек у подростков с варикоцеле важным считают избыточное повышение уровня ФСГ и ЛГ в ответ на действие ГнРГ, поскольку в этих случаях в яичках выявляются гистологические изменения [301, 306].

3.7.4. Лечение

В литературе нет данных о том, что лечение варикоцеле в детском возрасте обеспечивает более благоприятный андрологический исход по сравнению с проведением операции в более позднем возрасте. Положительное влияние скрининга и лечения варикоцеле в пубертатном возрасте в отношении вероятности стать отцом оспаривается аналогично ситуации у взрослых пациентов (УД: 4) [307]. Рекомендуется использовать следующие критерии для проведения варикоцелэктомии у детей и подростков [292]:

- варикоцеле в сочетании с маленьким размером яичек;
- другие поражения яичек, влияющие на фертильность;
- двустороннее пальпируемое варикоцеле;
- патологическое качество эякулята (у подростков старшего возраста);
- варикоцеле, сопровождающееся клиническими проявлениями [307].

Снижение объема яичек (левого + правого) по сравнению с возрастной нормой считается хорошим критерием для операции, если будут доступны нормативные показатели [308]. Проведение операции при варикоцеле также рассматривают, если оно вызывает физический или психологический дискомфорт. В других случаях за варикоцеле наблюдают в динамике до возможности проведения анализа эякулята (УД: 4).

Хирургическое вмешательство состоит в лигировании или окклюзии внутренних вен семенного канатика. Перевязывание проводят на различных уровнях:

- паховом кольце (или ниже), микрохирургическим доступом;
- выше пахового кольца, открытым или лапароскопическим доступом [309–312].

Преимущество первого – меньшая инвазивность процедуры, в то время как последнее позволяет перевязывать значительно меньшее число вен и устранить опасность при случайном пересечении внутренней артерии семенного канатика, поскольку на уровне выше пахового кольца это безопасно.

Для хирургической перевязки следует использовать какие-либо хирургические увеличительные устройства (для микрохирургии или лапароскопические), поскольку диаметр внутренней артерии семенного канатика на уровне внутреннего кольца составляет 0,5 мм [309, 311]. Частота рецидива варикоцеле обычно менее 10%.

Для профилактики образования гидроцеле и гипертрофии яичек, а также для обеспечения более эффективного функционирования яичек, проверяемого пробой со стимуляцией ГнРГ, предпочтительно выполнять варикоцелэктомию с сохранением лимфатических сосудов (УД: 2) [297, 309, 310, 313]. Методы выбора – микрохирургическая (микроскопическая) операция на уровне пахового кольца или ниже либо открытая или лапароскопическая операция с сохранением лимфатических сосудов, проводимая на уровне выше пахового кольца [309, 311, 314, 315]. Для визуализации лимфатических сосудов рекомендуется вводить в мошонку изосульфан синий [316, 317]. При доступе на уровне выше пахового кольца варикоцелэктомия с сохранением артерии не дает преимуществ в отношении дополнительного роста яичка и связана с повышенным риском рецидива варикоцеле [318, 319].

Требованиям сохранения лимфатических сосудов также соответствует ангиографическая окклюзия внутренних вен семенного канатика, которую проводят путем ретроградной или антеградной склеротизации внутренних вен семенного канатика [320, 321]. Однако, хотя этот метод и менее инвазивен и не требует общей анестезии, он связан с лучевой нагрузкой, которая менее контролируема при антеградной технике (УД: 2) [292, 320, 321].

Данные, полученные в рандомизированных исследованиях низкого и умеренного качества, свидетельствуют о том, что ангиографическое или хирургическое лечение варикоцеле у подростков положительно влияет на размер/рост яичка и концентрацию сперматозоидов. При этом неизвестно влияние на фертильность и показатели наступления отцовства [322].

Микрохирургическая варикоцелэктомия у подростков статистически значимо повышает показатели отцовства и снижает время до наступления беременности; у пациентов улучшаются показатели эякулята и в 3,63 раза выше вероятность наступления беременности по сравнению с контрольной группой [323].

Рабочая группа провела систематический обзор и метаанализ по хирургическому лечению варикоцеле у детей и подростков [324]. Из 1550 найденных статей в обзор включено 98 публикаций (n = 16 130; 12 рандомизированных исследований, 47 нерандомизированных исследований и 39 серий случаев). Основные результаты представлены ниже.

- В метаанализе 12 рандомизированных исследований показано, что после хирургического лечения варикоцеле увеличивается объем яичка (среднее различие 1,52 см^3, 95% ДИ 0,73–2,31) и общая концентрация сперматозоидов (среднее различие 25,54, 95% ДИ 12,84–38,25) по сравнению с контрольной группой. При сохранении лимфатических протоков статистически значимо снижается риск гидроцеле (p = 0,02; отношение шансов (ОШ) 0,08; 95% ДИ 0,01–0,67). Вследствие отсутствия рандомизированных исследований невозможно определить превосходство какого-либо из методов лечения. Кроме того, остается неясным, какой из доступов более эффективен, открытый или лапароскопический (ОШ варьирует от 0,13 до 2,84).
- Эффективность лечения (отсутствие варикоцеле) составляет 85,1–100%, а частота осложнений – 0–29%. Самым частым осложнением является гидроцеле. Отсутствие болевого синдрома после операции наблюдается более чем в 90% случаев.

В заключение, данные литературы умеренного качества свидетельствуют об эффективности хирургического лечения варикоцеле у детей и подростков в отношении объема яичка и концентрации сперматозоидов. В литературе отсутствуют данные о превосходстве какого-либо из методов хирургического/эндоваскулярного лечения. При сохранении лимфатических протоков статистически значимо снижается риск гидроцеле. Отдаленные результаты, включая показатели наступления отцовства и фертильность, по-прежнему не изучены.

3.7.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению варикоцеле

Резюме по данным литературы	**УД**
Распространенность варикоцеле увеличивается в начале пубертатного возраста и составляет 14–20%. Проблемы с фертильностью встречаются у 20% больных	
У 70% пациентов пубертатного возраста с варикоцеле 2-й и 3-й степени определяется уменьшение объема левого яичка; в конце подросткового периода правое яичко также может уменьшиться в размерах	1b
После варикоцелэктомии в подростковом возрасте левое яичко увеличивается в размере и улучшаются показатели эякулята	1a
Нет данных о том, что лечение варикоцеле в детском возрасте превосходит операцию в более позднем возрасте по улучшению андрологических показателей	1b
Пересечение лимфатических сосудов приводит к гидроцеле в 40% случаев и может вызывать гипертрофию яичка	1b
Сохранение лимфатических сосудов позволяет статистически значимо снизить частоту гидроцеле	1a

Рекомендации	**УД**	**СР**
Варикоцеле диагностируют в положении стоя и разделяют на три степени	4	Сильная
УЗИ органов мошонки позволяет определить венозный рефлюкс без пробы Вальсальвы в положении лежа и стоя и диагностировать гипоплазию яичка		Сильная
У мальчиков препубертатного возраста и при изолированном правостороннем варикоцеле необходимо выполнить УЗИ почек для исключения образования забрюшинного пространства		Сильная
Показания к операции: • варикоцеле в сочетании с маленьким размером яичек (различие в объеме > 2 см^3 или 20%); • другие поражения яичек, влияющие на фертильность (крипторхизм, перекрут или травма в анамнезе); • патологическое качество эякулята (у подростков старшего возраста); • симптоматическое варикоцеле	2	Слабая
Для хирургической перевязки следует использовать какие-либо хирургические увеличительные устройства (микрохирургические или лапароскопические)	2	Сильная
Для профилактики образования гидроцеле и гипертрофии яичек предпочтительно выполнять варикоцелэктомию с сохранением лимфатических сосудов	1	Сильная

3.8. Инфекции мочевыводящих путей у детей

3.8.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

ИМВП представляют собой наиболее частые бактериальные заболевания у детей [325–327]. У новорожденных симптомы во многом отличаются от таковых у детей грудного и старшего возраста. Распространенность ИМВП у них выше, они чаще встречаются у мальчиков; как правило, выявляются иные возбудители, чем *Escherichia coli*; кроме того, выше риск уросепсиса [328, 329].

Заболеваемость ИМВП у детей зависит от пола и возраста. В метаанализе показано, что в первые три месяца жизни ИМВП диагностированы при наличии фебрильной температуры у 7,5% девочек, 2,4% мальчиков, которым проводилось обрезание (ДИ 1,4–3,5), и 20,1% мальчиков, которым не проводилось обрезание (ДИ 16,8–23,4) [328]. На первом году жизни ИМВП чаще встречаются у мальчиков (3,7%), чем у девочек (2%); в дальнейшем эти показатели меняются и в препубертатном возрасте составляют около 3% у девочек и 1% у мальчиков [328–330].

E. coli выявляется примерно в 75% случаев ИМВП, чаще при внебольничных инфекциях. Среди нозокомиальных возбудителей, как правило, определяются *Klebsiella pneumoniae, Enterobacter* spp., *Enterococcus* spp., *Pseudomonas* spp. и *Candida* spp. ИМВП в неонатальном периоде чаще осложняются бактериемией. В ретроспективном исследовании показано, что 12,4% посевов крови, взятых у детей с ИМВП, были положительными [331], однако при внебольничных инфекциях частота ниже [331, 332].

3.8.2. Классификация

Существует пять широко применяемых систем классификации в зависимости от локализации, эпизода, тяжести, симптомов и факторов риска. Для лечения острой инфекции наиболее важны локализация и тяжесть.

3.8.2.1. Классификация по локализации

Инфекция нижних мочевыводящих путей (НМП) (цистит) – это воспаление слизистой мочевого пузыря с типичными признаками и симптомами, включая инфекцию, дизурию, учащенное мочеиспускание, ургентность, запах мочи, энурез, гематурию и боль в надлонной области.

Инфекция верхних мочевыводящих путей (пиелонефрит) – это диффузная пиогенная инфекция лоханки и паренхимы почки. Пиелонефрит обычно развивается внезапно. Клинические признаки и симптомы включают фебрильную температуру (> 38 °C), озноб, боль в области реберно-позвоночного угла или боку и болезненность при пальпации почки. У детей старшего возраста наряду с лихорадкой/болью в боку могут встречаться симптомы цистита. У детей грудного и старшего возраста отмечаются неспецифические признаки, включая плохой аппетит, отсутствие жажды, летаргию, раздражительность, рвоту или диарею.

3.8.2.2. Классификация по эпизоду

Первая ИМВП может быть признаком аномалий развития, которые предрасполагают к осложнениям ИМВП и возможному повреждению почек [323]. Рекомендуется проводить анатомическое обследование (см. ниже). Рецидивирующую инфекцию можно разделить на неразрешившуюся и персистирующую.

При неразрешившейся инфекции первоначальная терапия считается недостаточной для элиминации роста бактерий в мочевыводящих путях (неадекватное лечение, недостаточная концентрация антибиотиков в моче вследствие низкой концентрирующей способности почки/нарушения всасывания в желудочно-кишечном тракте и инфекция, вызванная несколькими микроорганизмами с различной чувствительностью к антибиотикам).

Персистирующая инфекция вызывается повторным появлением бактерий из очага в мочевыводящих путях, который не может быть элиминирован (инфекционный камень, нефункционирующая или плохо функционирующая почка/сегмент почки, культя мочеточника после нефрэктомии, сосочек при папиллярном некрозе, киста урахуса, дивертикул уретры, периуретральная железа, пузырно-кишечный, ректо-уретральный или пузырно-влагалищный свищ). При рецидиве инфекции выявляется один и тот же микроорганизм, но на фоне антибактериальной терапии и какое-то время после нее моча стерильна.

При реинфекции каждый эпизод связан с новыми микроорганизмами в отличие от персистенции бактерий, при которой всегда выделяется один штамм. Чаще всего встречаются патогенные штаммы *E. coli*, которые имеют различные серотипы. В связи с этим рецидивная инфекция *E. coli* не всегда означает инфекцию одним и тем же микроорганизмом.

3.8.2.3. Классификация по тяжести

У ребенка с простой ИМВП может наблюдаться только небольшое повышение температуры тела, при этом он может пить и принимать лекарства внутрь. Дегидратация отсутствует или выражена незначительно. Ребенок готов соблюдать режим лечения. При предполагаемой низкой комплаентности его следует вести как ребенка с тяжелой ИМВП. При тяжелых ИМВП клинические проявления включают фебрильную температуру > 39 °C, плохое самочувствие, упорную рвоту и дегидратацию умеренной или тяжелой степени.

3.8.2.4. Классификация по симптомам

Бессимптомная бактериурия свидетельствует о подавлении уропатогенов защитными механизмами или колонизации мочевого пузыря невирулентными бактериями, которые не могут вызвать симптоматический ответ (нет лейкоцитурии, нет симптомов). Бессимптомные ИМВП включают лейкоцитурию при отсутствии других симптомов.

Симптоматические ИМВП включают ирритативные симптомы, боль в надлонной области (цистит), фебрильную температуру и недомогание (пиелонефрит). Цистит может представлять собой раннее проявление инфекции с последующим развитием пиелонефрита или бактериальный рост, контролируемый балансом между вирулентностью и ответом организма.

3.8.2.5. Классификация по факторам риска

При неосложненных ИМВП инфекция развивается у пациентов с морфологически и функционально неизмененными верхними и нижними мочевыводящими путями, нормальной функцией почек и иммунной системой. Эта категория включает большинство случаев изолированного или рецидивирующего бактериального цистита и обычно связана с узким спектром патогенов, которые легко элиминируются коротким курсом пероральных антибиотиков. Пациентов можно лечить амбула-

торно, с акцентом на доказанности устранения бактериурии и возможным плановым обследованием для исключения анатомических или функциональных нарушений мочевыводящих путей [334].

К осложненным ИМВП относятся все новорожденные дети, большинство детей с пиелонефритом, все дети с механической или функциональной обструкцией мочевыводящих путей. Механическая обструкция обычно связана с клапанами задней уретры, стриктурой или камнями, вне зависимости от локализации. Функциональная обструкция, как правило, вызвана дисфункцией НМП нейрогенного или ненейрогенного характера и пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР) с расширением верхних мочевыводящих путей (ВМП). Детям с осложненными ИМВП требуется госпитализация с парентеральным введением антибиотиков. Своевременная анатомическая оценка мочевыводящих путей имеет критическое значение для исключения аномалий развития [335]. При наличии механической или функциональной обструкции необходимо обеспечить адекватное дренирование инфицированного отдела мочевыводящих путей.

3.8.3. Диагностика

3.8.3.1. Анамнез

Медицинский анамнез включает информацию о первичном (первом) или вторичном (рецидивном) эпизоде ИМВП, возможных аномалиях развития (пре- и постнатальный ультразвуковой скрининг), операциях, семейном анамнезе и наличии запоров или симптомов нарушенного мочеиспускания.

3.8.3.2. Клинические признаки и симптомы

У новорожденных с пиелонефритом и уросепсисом могут отмечаться неспецифические симптомы (отсутствие жажды, желтуха, гипервозбудимость и отсутствие лихорадки). ИМВП диагностируются у 4,1–7,5% детей с лихорадкой, обращающихся в детскую больницу [336, 337]. Септический шок встречается редко, даже при очень высокой температуре. Признаки ИМВП включают слабость и неспецифичны у детей младшего возраста, но в возрасте > 2 лет может наблюдаться учащенное мочеиспускание, дизурия или боль в надлонной, поясничной области или в животе.

3.8.3.3. Физикальное обследование

Физикальное обследование включает осмотр горла, лимфатических узлов, живота (запоры, пальпируемая и болезненная почка, пальпируемый мочевой пузырь), поясничной области, спины (признаки spina bifida или агенезии крестца), половых органов (на предмет фимоза, сращения половых губ, вульвита, эпидидимоорхита) и измерение температуры тела.

3.8.3.4. Сбор мочи, анализ и посев

Перед проведением антибактериальной терапии необходимо выполнить анализ мочи. Техника сбора мочи для анализа и культура влияют на частоту контаминации, которая определяет и интерпретацию результатов. Сбор мочи особенно затруднителен в раннем грудном возрасте и зависит от метода [338].

3.8.3.4.1. Сбор мочи

Сбор мочи проводится при определенных условиях, и анализ необходим как можно скорее для подтверждения или исключения ИМВП, особенно у детей с фебрильной температурой. Для новорожденных, детей грудного возраста или детей, не обученных туалету, описано 4 метода с различной частотой контаминации и инвазивности для получения мочи:

1) полиэтиленовый пакет, прикрепляемый к половым органам. Чаще всего применяется в клинической практике. Он помогает при отрицательном результате посева мочи. При отрицательном результате анализа тест-полоской на лейкоцитарную эстеразу и нитриты или микроскопического анализа на пиурию и бактериурию ИМВП можно исключить без выполнения посева мочи [339]. Если половые органы загрязнены и посев мочи задерживается, наблюдается высокая частота ложноположительных результатов (85–99%) [340, 341];
2) сбор мочи в чистую емкость: родители или медсестра берут ребенка на руки, удерживая стерильную емкость под половыми органами. Ребенку дают пить воду и ждут мочеиспускания [342]. Этот метод занимает время и требует обучения родителей. Он обладает хорошей корреляцией с результатами надлобковой пункции, с частотой ложноположительных результатов 5%, а ложноотрицательных – 12% [342, 343], однако частота контаминации выше, чем при надлобковой пункции [344];
3) катетеризация мочевого пузыря у девочек грудного возраста и новорожденных детей может быть предпочтительнее надлобковой пункции, хотя чаще связана с контаминацией

[345]. В проспективном исследовании, в котором оценивали катетеризацию мочевого пузыря у детей с фебрильной температурой в возрасте 36 месяцев и младше, контаминация определялась как выявление нескольких микроорганизмов, непатогенов или число бактерий < 10 000 КОЕ/мл. У 10% детей выявлена истинная ИМВП, а 14% образцов были контаминированы. Однофакторный анализ показал, что возможные прогностические факторы включают возраст < 6 месяцев, сложности при катетеризации и мужской пол, если не проводилось обрезание. У детей младше 6 месяцев и мальчиков без обрезания для снижения частоты контаминации рекомендуется использовать новый стерильный катетер при каждой повторной попытке катетеризации [346]. В остальных случаях методом выбора остается надлобковая пункция;

4) надлобковая пункция представляет собой наиболее чувствительный метод сбора неконтаминированной мочи в данной возрастной группе [347, 348]. Использование УЗИ для оценки наполнения мочевого пузыря упрощает процедуру и повышает диагностическую ценность с 60 до 97% [347, 348]. Осложнения встречаются редко и описаны всего в 0,22% случаев, начиная от транзиторной гематурии до перфорации кишечника [349]. У детей в возрасте < 2 месяцев боль после пункции мочевого пузыря сильнее, чем после катетеризации [350].

У детей более старшего возраста, обученных туалету, которые могут помочиться по просьбе, приемлемым методом является сбор стерильной мочи, предпочтительно средней порции, после отведения крайней плоти и туалета головки у мальчиков и раздвигания половых губ и туалета периуретральной области у девочек. В рандомизированном исследовании показано, что после двукратной обработки меатуса и промежности марлей и жидким мылом риск контаминации снижается с 23,9% (41/171) до 7,8% (14/171) [351].

Если того требует клиническая ситуация или при дифференциальной диагностике сепсиса наиболее точным методом сбора мочи является катетеризация или надлобковая пункция [343]. У детей грудного возраста полиэтиленовый пакет можно использовать только при отрицательном результате анализа с тест-полоской, а в остальных случаях мочу необходимо собирать катетеризацией или надлобковой пункцией. Кроме того, эти рекомендации относятся к тяжело болеющим детям при необходимости исключить или подтвердить ИМВП. Выполнение анализа крови зависит от клинической ситуации.

3.8.3.4.2. Анализ мочи

Существует три метода выполнения анализа мочи.

1. Тест-полоска. Широко применяется, поскольку дает быстрый результат, не требует микроскопии и готов к использованию. Лейкоцитарная эстераза (суррогатный критерий пиурии) и нитриты (большинство грамотрицательных бактерий в моче превращают нитраты из пищи в нитриты) относятся к наиболее часто применяемым маркерам и обычно используются в комбинации. Расщепление нитратов до нитритов бактериями в мочевом пузыре занимает около 4 часов [343, 352], поэтому они не являются чувствительным маркером у новорожденных, которые опорожняют мочевой пузырь чаще, и не все их уропатогены превращают нитраты в нитриты. Метод полезен при положительном результате из-за своей высокой специфичности (небольшого числа ложноположительных результатов) [343, 353].

Таблица 1. Чувствительность и специфичность общего анализа мочи по отдельности и в комбинации [333]*

Тест	Чувствительность (диапазон), %	Специфичность (диапазон), %
Лейкоцитарная эстераза	83 (67–94)	78 (64–92)
Нитриты	53 (15–82)	98 (90–100)
Положительный тест на лейкоцитарную эстеразу или нитриты	93 (90–100)	72 (58–91)
Микроскопическое исследование, лейкоциты	73 (32–100)	81 (45–98)
Микроскопическое исследование, бактерии	81 (16–99)	83 (11–100)
Положительный тест на лейкоцитарную эстеразу, нитриты или положительное микроскопическое исследование	99,8 (99–100)	70 (60–92)

** Воспроизведено с разрешения Pediatrics 2011 Sep;128(3):595-610, Copyright© 2011 by the AAP [343].*

2. Микроскопическое исследование. Это стандартный метод оценки пиурии после центрифугирования мочи с порогом 5 лейкоцитов на поле зрения при большом увеличении (25 лейкоцитов/мл) [349]. Более 10 лейкоцитов/мл в нецентрифугированной моче свидетельствует о наличии ИМВП [354], и этот метод полезен в клинической практике [355], хотя он редко выполняется в амбулаторных условиях.
3. Анализ потокового изображения. Метод стал чаще применяться для оценки частиц в нецентрифугированной моче [356]. Число лейкоцитов, клеток плоского эпителия и эритроцитов хорошо коррелирует с показателями, полученными при ручном анализе [343].

3.8.3.4.3. Посев мочи

При отрицательном результате анализа с тест-полоской, микроскопического или автоматизированного анализа мочи бактериологический посев, как правило, не требуется, особенно при наличии другого источника фебрильной температуры. При положительном результате анализа с тест-полоской настоятельно рекомендуется выполнять посев мочи.

К настоящему времени не разработано четких критериев значимой ИМВП. При тяжелых инфекциях можно ожидать концентрацию бактерий > 10^5 КОЕ/мл. Однако количество может варьировать и зависит от метода сбора мочи, диуреза, времени и температуры хранения образца до культивации [329]. Для определения клинически значимой концентрации по-прежнему используется классическое определение 10^5 КОЕ/мл в порции мочи, полученной при мочеиспускании [357, 358]. В недавно опубликованных рекомендациях Американской академии педиатрии по инфекции мочевыводящих путей отмечено, что диагноз устанавливается на основании наличия пиурии и не менее 10^5 КОЕ/мл. Тем не менее в ряде исследований показано, что наличие в моче, полученной при мочеиспускании, < 10^4 КОЕ/мл может свидетельствовать о клинически значимой инфекции [359, 360]. Если моча получена при катетеризации, положительным считается уровень 10^3–10^5 КОЕ/мл, а при сборе мочи посредством надлобковой пункции – любая концентрация. Микст-инфекция свидетельствует о контаминации образца.

Таблица 2. Критерии ИМВП у детей (адаптировано из рекомендаций ЕАУ по инфекциям в урологии [361])

Образец мочи, собранной при надлобковой пункции	Образец мочи, собранной при катетеризации	Образец средней порции мочи, собранной при самостоятельном мочеиспускании
Любое число КОЕ/мл (не менее 10 идентичных колоний)	≥ 10^3–10^5 КОЕ/мл	≥ 10^4 КОЕ/мл при наличии симптомов ≥ 10^5 КОЕ/мл при отсутствии симптомов

Пиурия без бактериурии (стерильная пиурия) может быть связана с недостаточной антибактериальной терапией, мочекаменной болезнью или инородными телами в мочевыводящих путях, а также инфекцией, вызванной *Mycobacterium tuberculosis* или *Chlamydia trachomatis*.

3.8.3.5. Визуализация

3.8.3.5.1. УЗИ

Детям с ИМВП, сопровождающейся лихорадкой, настоятельно рекомендуется выполнять в течение 24 часов УЗИ почек и мочевого пузыря для исключения обструкции верхних и нижних мочевыводящих путей. Изменения выявляются в 15% случаев, а у 1–2% детей они требуют срочного вмешательства (дополнительного обследования, направления к другому специалисту, операции) [339]. В других исследованиях показано, что УЗИ почек позволяет определить изменения в 37% случаев, а микционная цистоуретрография показывает ПМР в 27% случаев [328]. Примерно в трети случаев на УЗИ пропускается ПМР с расширением ВМП [3562]. У детей, обученных туалету, необходимо определять объем остаточной мочи для исключения нарушения мочеиспускания как причины ИМВП. Увеличение объема остаточной мочи у детей, обученных мочеиспусканию, связано с рецидивом ИМВП [363].

3.8.3.5.2. Радионуклидные исследования

Изменение клиренса димеркаптосукциновой кислоты (DMSA) на фоне ИМВП указывает на острый пиелонефрит или повреждение паренхимы, с хорошей корреляцией с наличием ПМР с дилатацией ВМП и риском развития пиелонефрита в будущем, а также прорыва инфекции [364] и последующего сморщивания почки. В острую фазу ИМВП, сопровождающейся лихорадкой (до 4–6 недель), сканирование с DMSA позволяет диагностировать пиелонефрит по дефекту перфузии. Сморщивание

почки определяется через 3–6 месяцев [365]. Эти показатели отличаются у новорожденных. После первого эпизода симптоматической внебольничной ИМВП в большинстве почек с ПМР III степени и выше сканирование с DMSA не выявляет изменений [366]. Средняя эффективная доза облучения при одном сканировании составляет 2,84 (1–12) мЗв [367] (см. также главу 3.13 по ПМР).

3.8.3.5.3. Микционная цистоуретрография

Микционная цистоуретрография (МЦУГ) является золотым стандартом для исключения или подтверждения ПМР. В связи с риском сморщивания почки МЦУГ рекомендуется после первого эпизода ИМВП, сопровождающейся лихорадкой, у мальчиков и девочек в зависимости от пола, возраста и клинической картины (см. рис. 4 и табл. 4) (см. также главу 3.13). Время проведения исследования не влияет на наличие или тяжесть ПМР [368, 369]. Выполнение МЦУГ у пациентов с подтвержденной стерильной мочой в ранние сроки после ИМВП не вызывает серьезных осложнений [370]. В качестве альтернативы можно вначале выполнить сканирование с DMSA с последующим проведением МЦУГ при снижении захвата препарата корковым веществом почки после ИМВП (см. главу 3.13).

3.8.3.6. Дисфункция мочевого пузыря и кишечника

Дисфункция мочевого пузыря и кишечника относится к факторам риска, на которые необходимо проводить скрининг каждому ребенку с ИМВП. Нормализация нарушений мочеиспускания или гиперактивности мочевого пузыря играет важную роль в снижении частоты рецидивов ИМВП. При наличии признаков дисфункции мочевого пузыря/кишечника в период времени без ИМВП настоятельно рекомендуется проводить диагностику и эффективное лечение [371–374]. Лечение запоров снижает частоту рецидивов ИМВП [375–377]. В связи с этим настоятельно рекомендуется исключать дисфункцию мочевого пузыря и кишечника всем детям с фебрильными или рецидивными ИМВП и проводить лечение при наличии признаков синдрома нарушения элиминации.

3.8.4. Лечение

3.8.4.1. Путь введения

Выбор между пероральной и парентеральной терапией определяется возрастом пациента, клиническими признаками уросепсиса, тяжестью заболевания, отказом принимать воду, пищу и/или пероральные препараты, наличием рвоты, диареи, несогласием ребенка, наличием осложненного пиелонефрита (обструкция мочевыводящих путей). В результате увеличения частоты уросепсиса и тяжелого пиелонефрита у новорожденных и детей грудного возраста младше двух месяцев рекомендуется проводить парентеральную терапию. В таких случаях могут развиваться электролитные нарушения с угрожающей жизни гипонатриемией и гиперкалиемией, связанные с псевдогиперальдостеронизмом [378, 379].

Комбинированная терапия ампициллином и аминогликозидом (тобрамицин или гентамицин) или соответствующим цефалоспорином 3-го поколения дает прекрасный терапевтический результат (высокая эффективность аминогликозидов и цефалоспоринов против основных уропатогенов; энтерококки покрываются ампициллином). По сравнению с делением на две дозы введение одной дозы аминогликозида в сутки выглядит безопасным и эффективным [335, 380, 381].

Выбор препарата также зависит от показателей местной чувствительности к антибиотикам, с последующей коррекцией после определения чувствительности выделенного уропатогена [343]. Не все препараты одобрены национальными службами, особенно для детей грудного возраста. При неосложненном нефрите можно проводить как пероральную, так и парентеральную терапию, поскольку оба режима одинаково эффективны у детей без аномалий развития мочевыводящих путей. В ряде исследований показано, что парентеральный прием гентамицина или цефтриаксона 1 р/сут в рамках дневного стационара представляет собой безопасный, эффективный и экономически целесообразный подход у детей с ИМВП [380, 382, 383]. Задержка в лечении детей с фебрильной ИМВП на 48–72 часа повышает риск образования рубцов почки [384, 385].

3.8.4.2. Длительность терапии

Адекватное лечение ИМВП позволяет предотвратить распространение инфекции и сморщивание почки. Результаты короткого курса терапии (1–3 дня) уступают таковым при длительности курса 7–14 дней [343]. У новорожденных и детей раннего грудного возраста с фебрильными ИМВП в 20% случаев приходит положительный результат посева крови [331, 335]. В позднем грудном возрасте отсутствуют различия между режимами по частоте сморщивания почки, определяемого при сканировании с DMSA [386]. В ряде исследований, в которых оценивали пероральную терапию цефалоспоринами 3-го поколения (цефиксим или цефтибутен), показана ее эквивалентность 2–4-дневному курсу в/в терапии с переходом на пероральную [381, 387–389]. Схожие данные получены по амокси-

циллину/клавуланату [390], однако к этим препаратам растет резистентность. При выборе амбулаторного лечения необходимо обеспечить наблюдение, посещение врача и при необходимости коррекцию терапии. В начальной фазе лечения рекомендуется тесный контакт с семьей ребенка [391].

При осложненных ИМВП часто выделяются другие уропатогены, не *E. coli*, такие как *Proteus mirabilis, Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, энтерококки и стафилококки [335].

Предпочтительной считается парентеральная терапия препаратами широкого спектра. В случае неэффективности консервативного лечения обструктивной уропатии может потребоваться временное дренирование мочевыводящих путей (надлобковая цистостома или чрескожная пункционная нефростома). Острый фокальный бактериальный нефрит (долевая нефрония) – локализованная бактериальная инфекция почки, которая представляет собой воспалительную массу без формирования абсцесса. Он может быть относительно ранней стадией абсцесса почки. У большинства детей патогенез связан с восходящей инфекцией из-за предсуществующей уропатии, особенно при ПМР или обструкции мочевыводящих путей (мегауретер).

В большинстве случаев достаточно проведения длительной в/в антибактериальной терапии [392], с коррекцией препарата после получения результатов посева [393].

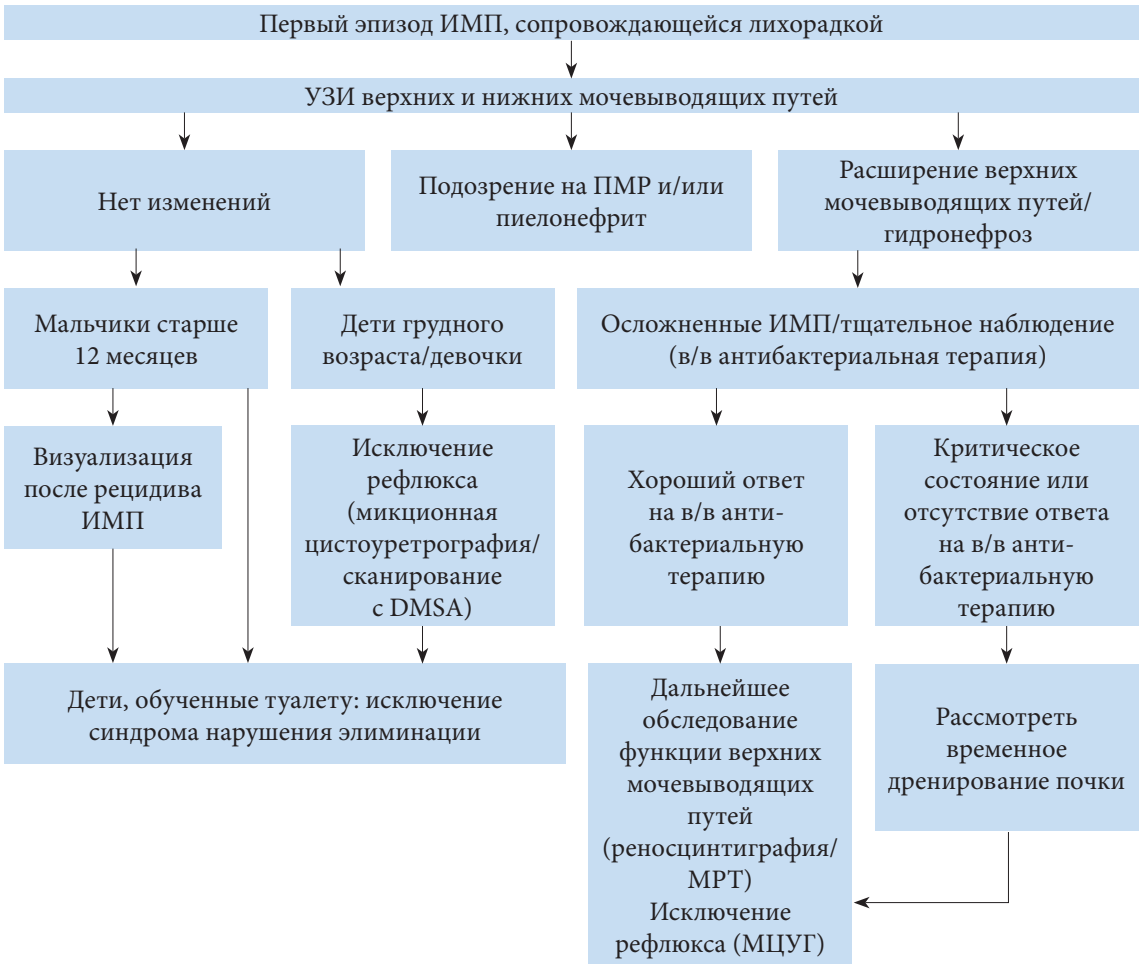


Рис. 4. Алгоритм диагностики и лечения первого эпизода ИМВП, сопровождающейся лихорадкой, у детей

3.8.4.3. Антибактериальная терапия

Распространенность уропатогенной *E. coli* с антибактериальной резистентностью значительно варьирует в различных странах, с настораживающими показателями в Иране и Вьетнаме [394]. В настоящее время приходят сообщения о ИМВП у детей, вызванных энтеробактериями, вырабатывающими бета-лактамазу расширенного спектра (БЛРС). В исследовании, проведенном в Турции, у 49% детей младше года и 38% детей старше года выделены бактерии, вырабатывающие БЛРС, у которых показатели устойчивости к триметоприму/сульфаметоксазолу составили 83%, нитрофурантоину – 18%, хинолонам – 47% и аминогликозидам – 40% [395]. К счастью, результаты лечения пока сопоставимы с таковыми при ИМВП, вызванных бактериями, не вырабатывающими БЛРС, несмотря на то что в одном исследовании эмпирическая внутривенная антибактериальная терапия была неэффективна [396].

Таблица 3. Часто применяемые антибактериальные препараты для лечения инфекций мочевыводящих путей у детей грудного и старшего возраста*

Химиопрепарат	Суточная доза	Режим дозирования	Комментарии
Парентеральные цефалоспорины Группа 3a, например цефотаксим Группа 3b, например цефтазидим Цефтриаксон	100-200 мг/кг (Подростки: 3-6 г) 100-150 мг/кг (Подростки: 2-6 г) 75 мг/кг	в/в 2-3 р/сут в/в 2-3 р/сут в/в 1 р/сут	
Пероральные цефалоспорины Группа 3, например цефтибутен Группа 3, например цефиксим Группа 2, например цефподоксима проксетил Группа 2, например цефуроксима аксетил Группа 1, например цефаклор	9 мг/кг (Подростки: 0,4 г) 8-12 мг/кг (Подростки: 0,4 г) 8-10 мг/кг (Подростки: 0,4 г) 20-30 мг/кг (Подростки: 0,5-1 г) 50–100 мг/кг (Подростки: 1,5-4 г)	внутрь 1-2 р/сут внутрь 1-2 р/сут внутрь 1-2 р/сут внутрь 2 р/сут внутрь 3 р/сут внутрь 2-3 р/сут	
Триметоприм или триметоприм/сульфаметоксазол	5-6 мг/кг 5-6 мг/кг (ТМП-антеил) (Подростки: 320 мг)	внутрь 2 р/сут внутрь 2 р/сут	
Ампициллин Амоксициллин Амоксициллин/клавулановая кислота (парентерально) Амоксициллин/клавулановая кислота (перорально) Пиперациллин	100-200 мг/кг (Подростки: 3-6 г) 50-100 мг/кг (Подростки: 1,5-6 г) 60-100 мг/кг (Подростки: 3,6-6,6 г) 45-60 мг/кг (амоксициллин-фракции) (Подростки: 1500 + 375 мг) 300 мг/кг	в/в 3 р/сут в/в 3-4 р/сут внутрь 2-3 р/сут[1] внутрь 2-3 р/сут в/в 3 р/сут в/в 3 р/сут внутрь 3 р/сут внутрь 3 р/сут в/в 3-4 р/сут	Дозировки ампициллина и амоксициллина не рассчитываются
Тобрамицин Гентамицин	5 мг/кг (Подростки: 3-5 мг/кг, макс. 0,4 г) 5 мг/кг (Подростки: 3-5 мг/кг, макс. 0,4 г)	в/в 1 р/сут в/в 1 р/сут	Контроль уровня препарата
Ципрофлоксацин	Дети и подростки: (1-17 лет): 20-30 мг/кг (макс. доза 400 мг) (парентерально) Дети и подростки: (1-17 лет): 20-40 мг/кг (макс. доза 750 мг) (перорально)	в/в 3 р/сут внутрь 2 р/сут	В большинстве стран Европы зарегистрирован как препарат второй или третьей линии при осложненных ИМП, «препарат резерва»!
Нитрофурантоин	3-5 мг	внутрь 2 р/сут	Противопоказан при почечной недостаточности

** Воспроизведено с разрешения Международной группы по урологическим заболеваниям (ICUD), Международной группы по урологическим инфекциям, 2009 г. Copyright © Европейской ассоциации урологов [397].*

Дозировка для подростков после парацентеза, если отличается.

[1] Детям грудного возраста 2 р/сут, детям 1–12 лет 3 р/сут

Таблица 4. Рекомендации по расчету антибактериальной терапии при пиелонефрите в зависимости от возраста и тяжести инфекции*

Диагноз	Препарат	Режим дозирования	Длительность терапии	УД
Пиелонефрит в первые 0–6 месяцев жизни	Цефтазидим + ампициллин[1] или аминогликозид + ампициллин	3–7 дней парентерально, переход на пероральную терапию после не менее 2 дней нормальной температуры[2] У новорожденных: парентеральная терапия 7–14 дней, далее пероральная терапия[2]	10 (14) дней Новорожденные 14–21 дней	4
Неосложненный пиелонефрит у детей старше 6 месяцев	Цефалоспорин 3-го поколения[2]	Перорально (при необходимости начать с парентеральной)	7 (10 дней)	1
Осложненный пиелонефрит/уросепсис (любой возраст)	Цефтазидим + ампициллин1 или аминогликозид + ампициллин[1]	7 дней парентерально, переход на пероральную терапию[2]	10 (14) дней	4

** Воспроизведено с разрешения Международной группы по урологическим заболеваниям (ICUD), Международной группы по урологическим инфекциям, 2009 г. Copyright © Европейской ассоциации урологов [397].*

[1] Коррекция терапии после получения микробиологических данных (патоген, резистентность).

[2] В/в цефотаксим; перорально цефподоксима проксетил, цефтибутен, цефиксим.

Таблица 5. Рекомендации по антибактериальной терапии цистита и цистоуретрита (режим дозирования для детей до 12 лет)*

Антимикробные препараты	Суточная доза	Режим дозирования
Пероральные цефалоспорины		
Группа 1, например цефаклор	50 (-100) мг/кг	2–3 р/сут
Группа 1, например цефалексин	50 мг/кг	3–4 р/сут
Группа 2, например цефуроксима аксетил	20–30 мг/кг	2 р/сут
Группа 2, например цефподоксима проксетил	8–10 мг/кг	2 р/сут
Группа 3, например цефтибутен	9 мг/кг	1 р/сут
Триметоприм	5–6 мг/кг	2 р/сут
Триметоприм/сульфаметоксазол	5–6 мг/кг (триметоприм – фракция)	3 р/сут
Амоксициллин/клавулановая кислота	37,5–75 мг/кг (амоксициллин –фракция)	3 р/сут
Нитрофурантоин	3–5 мг/кг	2 р/сут

** Воспроизведено с разрешения Международной группы по урологическим заболеваниям (ICUD), Международной группы по урологическим инфекциям, 2009 г. Copyright © Европейской Ассоциации урологов [397].*

3.8.4.4. Хемопрофилактика

При высокой чувствительности к ИМВП и риске приобретенного повреждения почки необходимо предлагать длительную антибактериальную профилактику. В ряде недавно опубликованных проспективных рандомизированных исследований не показано эффективности антибактериальной профилактики [398–401]. Однако в двух недавно опубликованных проспективных рандомизированных исследованиях, а также одном метаанализе показано снижение риска развития ИМВП на фоне длительной антибактериальной профилактики [387, 402, 403] (см. также главу 3.13 по ПМР).

По данным рандомизированных исследований, клюквенный морс, а также пробиотики снижают риск ИМВП [404–406]. В анализе базы данных Кокрейновских систематических обзоров авторы не смогли исключить некоторую эффективность пробиотиков [407].

Таблица 6. Препараты для антибактериальной профилактики*

Препарат	Профилактические дозы (мг/кг в сутки)	Ограничения у детей младшего возраста
Триметоприм**	1	До 6 недель
Триметоприм Сульфаметоксазол	1–2 10–15	Не рекомендуется до 2 месяцев
Нитрофурантоин**	1	До 3 месяцев
Цефаклор	10	Нет ограничений по возрасту
Цефиксим	2	Недоношенные дети и новорожденные
Цефтибутен	2	***
Цефуроксимаксетил	5	***

** Воспроизведено с разрешения Международной группы по урологическим заболеваниям (ICUD), Международной группы по урологическим инфекциям, 2009 г. Copyright © Европейской ассоциации урологов [397].*

*** Препараты первого выбора – нитрофурантоин и триметоприм. В исключительных случаях можно применять пероральные цефалоспорины.*

**** В Германии цефтибутен не разрешен к применению у детей младше трех месяцев.*

3.8.4.5. Наблюдение после ИМВП

После эффективного лечения моча обычно становится стерильной через 24 часа, а лейкоцитурия исчезает в течение 3–4 дней. В 90% случаев нормализации температуры тела можно ожидать через 24–48 часов после начала терапии. У пациентов с длительно сохраняющейся фебрильной температурой и отсутствием выздоровления следует исключить резистентность уропатогенов к терапии или наличие врожденных аномалий/острой обструкции мочевыводящих путей. В таких случаях рекомендуется срочное выполнение УЗИ.

Прокальцитонин (наряду с другими лабораторными параметрами, включая С-реактивный белок и уровень лейкоцитов) используют в качестве достоверного маркера в крови для раннего прогнозирования воспаления паренхимы почки при первом эпизоде ИМВП, сопровождающейся лихорадкой [408]. В таких случаях необходимо определить уровень электролитов крови и выполнить общий анализ крови.

3.8.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению ИМВП у детей

Резюме по данным литературы	УД
ИМВП представляют собой наиболее частые бактериальные заболевания у детей младше двух лет. Заболеваемость зависит от возраста и пола	1b
Классификация основана на локализации, эпизоде, тяжести, симптомах и факторах риска. Для лечения острой инфекции наиболее важны локализация и тяжесть	2b
Число КОЕ может варьировать и зависеть от метода сбора мочи, диуреза и времени и температуры хранения образца до культивации	2b
Для определения клинически значимой концентрации по-прежнему используется классическое определение 10^5 КОЕ/мл в порции мочи, полученной при мочеиспускании	3
Изменение клиренса DMSA во время обострения ИМВП свидетельствует о пиелонефрите или повреждении паренхимы. Положительный результат может указывать на наличие рефлюкса	2a

Рекомендации	УД	СР
Обследование детей с подозрением на ИМВП включает сбор анамнеза, оценку клинических признаков и симптомов, а также физикальное исследование	3	Сильная
У любого ребенка с фебрильной и/или рецидивной ИМВП настоятельно рекомендуется исключать дисфункцию мочевого пузыря и кишечника и не задерживать диагностику и лечение	3	Сильная
Оптимальным методом сбора неконтаминированной мочи у детей грудного возраста является надлобковая пункция. Альтернативой может быть катетеризация мочевого пузыря, но она чаще сопровождается контаминацией	2a	Сильная
Не собирайте мочу в полиэтиленовые пакеты у детей, не обученных туалету, в связи с высоким риском ложноположительных результатов. Сбор стерильной мочи может быть приемлемым методом у детей, обученных туалету	2a	Сильная
Анализ с тест-полоской дает быстрый результат, но его следует использовать с осторожностью. Микроскопическое исследование – это стандартный метод оценки пиурии после центрифугирования, но он редко выполняется в амбулаторных условиях. Результаты анализа потокового изображения по числу лейкоцитов, клеток плоского эпителия и эритроцитов хорошо коррелируют с ручным методом	2a	Слабая
Выбор между пероральной и парентеральной терапией определяется возрастом пациента, клиническими признаками уросепсиса, тяжестью заболевания, отказом принимать воду, пищу и/или пероральные препараты, наличием рвоты, диареи, несогласием ребенка, наличием осложненного пиелонефрита	2a	Сильная
При ИМВП проводится пероральная или парентеральная терапия в течение 4–7 дней	1b	Сильная
При высокой чувствительности к ИМВП и риске приобретенного повреждения почек необходимо проводить длительную антибактериальную профилактику	1b	Слабая
При осложненных ИМВП показано парентеральное введение антибиотиков широкого спектра	1b	Слабая
Детям грудного возраста с ИМВП, сопровождающейся лихорадкой, рекомендуется выполнять УЗИ почек и мочевого пузыря для исключения обструкции верхних и нижних мочевыводящих путей	3	Сильная
Всем детям грудного возраста для исключения ПМР после первого эпизода ИМВП, сопровождающейся лихорадкой, необходимо выполнить МЦУГ или вначале сканирование с DMSA (при положительном результате переходить к МЦУГ). У мальчиков старше года следует исключать ПМР после второго эпизода ИМВП, сопровождающейся лихорадкой	2a	Сильная

3.9. Заболевания нижних мочевыводящих путей, проявляющиеся в дневное время

3.9.1. Терминология, классификация, эпидемиология и патогенез

Недержание мочи у детей может быть связано с врожденными анатомическими или неврологическими нарушениями, включая эктопию мочеточника, экстрофию мочевого пузыря или миеломенингоцеле. Однако у многих детей отсутствует явная причина недержания мочи, и в таких случаях устанавливается диагноз функциональных расстройств мочевого пузыря. Согласно новым терминологическим документам Международного общества по недержанию мочи у детей (ICCS), заболевания, сопровождающиеся нарушением функции мочевого пузыря у детей, объединены в новый термин «заболевания НМП, проявляющиеся в дневное время».

Нормальное накопление и опорожнение мочевого пузыря в социально приемлемом месте и времени, как правило, формируется к 3–4 годам. У детей с заболеваниями НМП может сохраняться недержание мочи (после 4 лет), ургентность, слабая струя мочи, необходимости натуживания, учащенное мочеиспускание и ИМВП. Изолированное недержание мочи в ночное время без симптомов, проявляющихся в дневное время, носит название «энурез» и относится к отдельному заболеванию (см. раздел 3.10) [409].

Поскольку в исследованиях используют разные определения и критерии, сложно оценить эпидемиологию этих расстройств. Показатели распространенности широко варьируют, от 1 до 20% [410–418]. Они могут возрастать вследствие повышенной осведомленности и улучшения доступа к специализированной медицинской помощи [419, 420].

Заболевания НМП могут быть связаны с нарушениями фазы накопления, опорожнения или их комбинацией с различной степенью выраженности. Они подразделяются на гиперактивный мочевой пузырь и дисфункциональное мочеиспускание. Эти заболевания могут развиваться одновременно, и одно может быть причиной другого. Кроме того, частью клинической картины

может быть дисфункциональное опорожнение кишечника, и в таких случаях используется термин «дисфункция мочевого пузыря и кишечника».

Заболевания НМП развиваются вследствие неполного или позднего созревания комплекса «мочевой пузырь/сфинктер». Нейроны моста отвечают за координацию детрузора и сфинктера, а корковые центры ответственны за ингибирование рефлекса мочеиспускания и его произвольное начало. По этой причине гиперактивность является следствием позднего созревания коркового контроля, а дисфункциональное мочеиспускание – недостаточного формирования координации. Гиперактивность детрузора нельзя считать проблемой только мочевого пузыря, скорее ее следует рассматривать в качестве симптома центральной дисфункции, затрагивающей мочевой пузырь, кишечник и даже настроение и поведение [421].

Описана связь между заболеваниями НМП и нарушениями поведения, например гиперактивным расстройством с дефицитом внимания [422–424].

3.9.1.1. Дисфункции фазы наполнения

При дисфункциях фазы наполнения детрузор может быть гиперактивным, например при синдроме гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП), либо гипоактивным, как при синдроме гипоактивного мочевого пузыря. Самой частой проблемой является гиперактивность мочевого пузыря, развивающаяся в возрасте 5–7 лет. Она может приводить к ургентности, учащенному мочеиспусканию и иногда ургентному недержанию мочи. Некоторые дети привыкают задерживать мочеиспускание. У таких пациентов часто можно наблюдать движения, способствующие удержанию мочи, например скрещивание ног и приседание. У них часто встречаются рецидивирующие ИМВП, а высокое давление в мочевом пузыре может приводить к ПМР. Необходимо учитывать, что запоры могут быть дополнительным этиологическим фактором. У детей с гипоактивным детрузором мочеиспускание происходит при более слабом или минимальном сокращении детрузора, с большим объемом остаточной мочи. Дети часто предъявляют жалобы на ИМВП, необходимость натуживания, запоры и недержание мочи. Недержание часто развивается вследствие перерастяжения мочевого пузыря (парадоксальная ишурия).

3.9.1.2. Дисфункции фазы опорожнения

В фазу опорожнения неполное расслабление или сокращение сфинктерного механизма и мышц тазового дна приводит к мочеиспусканию по типу «стаккато» (сохранение струи мочи с периодическим ослаблением, вызванным вспышками активности мышц тазового дна) или прерывистому мочеиспусканию (непостоянные сокращения детрузора с редкими и неполными мочеиспусканиями, по порциям). Общий термин для этих нарушений – дисфункциональное мочеиспускание, которое связано с повышением давления в мочевом пузыре и ПМР. Симптомы могут варьировать в зависимости от степени нарушения координации мочевого пузыря и сфинктера. Мочеиспускание по типу «стаккато» является более легким вариантом, а прерывистое мочеиспускание с натуживанием – более тяжелым. У детей с дисфункциональным мочеиспусканием имеется склонность к запорам и рецидивирующим ИМВП [425].

Неполное опорожнение и высокое давление при мочеиспускании за счет функциональной обструкции, вызванной нерасслабляющимся сфинктером, могут вызывать не только ИМВП, но также ПМР. Показано, что заболевания НМП чаще вызывают ИМВП, чем сам ПМР [426]. У большинства детей эффективное лечение дисфункционального мочеиспускания позволяет устранить рецидивы ИМВП, подтверждая гипотезу о том, что основным фактором их развития является дисфункциональное мочеиспускание. После коррекции мочеиспускания также может наблюдаться спонтанное разрешение ПМР.

3.9.2. Диагностика

Диагностика включает сбор анамнеза, оценку характера мочеиспускания (дневники мочеиспускания и структурированные опросники), физикальное исследование, общий анализ мочи, урофлоуметрию и УЗИ с определением объема остаточной мочи. У детей с рецидивирующими ИМВП и дисфункциональным мочеиспусканием необходимо оценивать функцию ВМП. Урофлоуметрию можно проводить в комбинации с электромиографией тазового дна для оценки гиперактивности мышц тазового дна во время мочеиспускания. Уродинамическое исследование показано при дисфункциональном мочеиспускании, резистентном к терапии, и перед проведением инвазивного лечения [424, 427–430].

Кроме полного сбора анамнеза необходимо заполнить дневники для оценки привычек мочеиспускания и дефекации, частоты, объема мочеиспусканий, объема ночного диуреза, количества и времени эпизодов недержания и приема жидкости. Дневники необходимо заполнять в течение

не менее двух дней, хотя предпочтителен более длительный период. По дневнику мочеиспускания можно оценить накопительную функцию мочевого пузыря и частоту эпизодов недержания мочи, а для количественной оценки потерь мочи используют тест с прокладкой. Поскольку анамнез собирают у детей и ухаживающих лиц, рекомендуется использовать структурированный подход (опросники). Ухаживающие лица не знают о многих признаках и симптомах, связанных с мочеиспусканием и недержанием мочи, и информацию по ним нужно уточнять отдельно, с помощью опросников. К настоящему времени разработано и валидировано несколько шкал симптомов [431, 432]. Хотя их достоверность ограничена, они удобны в клинических условиях для проверки наличия симптомов; кроме того, они позволяют мониторировать эффективность лечения. При сборе анамнеза также необходимо оценивать функцию кишечника. Для оценки функции кишечника у детей рекомендуется Бристольская шкала стула [433, 434].

Для диагностики ИМВП необходимо выполнить общий анализ мочи и посев на стерильность. Поскольку при ИМВП часто встречаются транзиторные расстройства мочеиспусканий, перед проведением лечения необходимо исключить ИМВП. При клиническом обследовании необходимо исследовать наружные половые органы, пояснично-крестцовый отдел позвоночника и нижние конечности, чтобы исключить явные анатомические изменения и нейропатию.

Для оценки способности к опорожнению мочевого пузыря проводят урофлоуметрию с оценкой объема остаточной мочи, а для выявления вторичных анатомических изменений – скрининговое УЗИ ВМП. Быстрый подъем скорости мочеиспускания до максимального значения («башенная форма») может указывать на ГАМП, а прерывистое мочеиспускание или мочеиспускание по типу «стаккато» относится к дисфункциональному. При анатомической обструкции урофлоуметрическая кривая имеет вид плато. Однократное выполнение урофлоуметрии не всегда позволяет воспроизвести клиническую ситуацию, и при повторном получении аналогичного результата он считается более достоверным. Урофлоуметрию необходимо проводить при уверенном позыве к мочеиспусканию, а объем мочеиспускания должен быть не менее 50% от возрастной нормы [(возраст в годах + 1) × 30 мл]. Поскольку тест проводится в условиях больницы, необходимо также учитывать влияние стресса и настроения на функцию мочевого пузыря [435, 436].

При неэффективности лечения необходимо повторить обследование и в ряде случаев провести видеоуродинамическое и неврологическое исследования. Иногда имеются незначительные фоновые урологические или неврологические нарушения, которые можно заподозрить, только проводя видеоуродинамические исследования. В таких случаях следует дополнительно использовать структурированные психологические опросники для оценки социального стресса (УД: 1b) [437].

Видеоуродинамическое исследование показано в качестве первичного метода диагностики у пациентов с подозрением на ПМР. В этом случае рефлюкс может быть выявлен во время исследования. При выявлении анатомических нарушений, например заднего клапана уретры, сирингоцеле, врожденной обструктивной задней мембраны уретры или мусульманского кольца, необходимо дополнительное выполнить цистоскопию с коррекцией. В случае подозрения на нейропатию для исключения патологической спайки спинного мозга, липомы и других редких заболеваний проводят МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника.

3.9.3. Лечение

Лечение дисфункции НМП основано на мультимодальном подходе, включая изменение образа жизни, антихолинергические препараты и коррекцию других, потенциально осложняющих состояний, например запоров или ИМВП.

Под поведенческой терапией, чаще всего называемой уротерапией, подразумевают нехирургические и нефармакологические методы. Она включает стандартизацию приема жидкости, опорожнения кишечника, мочеиспускание по времени и обучение расслабленному мочеиспусканию. Детей и членов семьи обучают нормальной функции мочевого пузыря и мерам сдерживания ургентности. Пациентам устанавливают режим мочеиспусканий и проводят лечение ИМВП и запоров. Лечение направлено на оптимизацию опорожнения мочевого пузыря и полное расслабление сфинктера или мышц тазового дна перед мочеиспусканием и во время него.

Ниже представлены стратегии по достижению этих целей.

1. Предоставление информации и борьба с ошибочными представлениями пациента, в том числе разъяснение нормальной функции НМП и вариантов отклонения от нормальной функции у обследуемого ребенка.
2. Рекомендации по решению следующих проблем:

- обучение методам борьбы с нарушением, т.е. приучение к регулярному мочеиспусканию, правильной позе при мочеиспускании, пониманию сокращений мышц тазового дна и тре-

нировкам для расслабления мышц тазового дна и избегания движений, способствующих удержанию мочи;
- рекомендации по образу жизни в отношении потребления жидкости, предотвращения запоров и т.д.;
- запись симптомов и привычек, связанных с мочеиспусканием, с помощью дневника мочеиспускания или графиков «частота – объем»;
- обучение и стимулирование ребенка родителями путем регулярного динамического наблюдения.

Кроме того, необходимо проводить лечение и профилактику рецидивирующих ИМВП и запоров. При сочетании дисфункции мочевого пузыря и кишечника рекомендуется вначале проводить коррекцию расстройств кишечника [419], после которой симптомы нарушенного мочеиспускания могут пройти.

В ряде случаев требуется использование других стратегий:
- тренировка мышц тазового дна с повторными сеансами биологической обратной связи, визуализацией кривой мочеиспускания и/или напряжения и расслабления мышц тазового дна;
- чистая периодическая катетеризация при большом объеме остаточной мочи;
- антимускариновая терапия при гиперактивности детрузора;
- альфа-блокаторы при повышенном сопротивлении на уровне шейки мочевого пузыря.

Эффективность лечения можно оценить путем улучшения опорожнения мочевого пузыря и устранения сопутствующих симптомов. Необходимо провести контролируемые исследования различных методов лечения. Как и для гиперактивности детрузора, прогрессирование дисфункционального мочеиспускания при отсутствии лечения плохо описано, так же как и оптимальная длительность терапии. Программы уротерапии обладают высокой эффективностью, вне зависимости от компонентов. Тем не менее данные имеют низкий уровень доказательности, поскольку большинство исследований по уротерапии были ретроспективными и не имели контрольной группы [438].

3.9.3.1. Специфичные вмешательства

Помимо уротерапии существует ряд специфичных вмешательств, в том числе физиотерапевтических (например, упражнения для мышц тазового дна), биологическая обратная связь, лечебное использование сигнализации и нейростимуляция. Хотя для этих методов лечения показаны хорошие результаты, уровень доказательности остается низким, поскольку проведено всего несколько рандомизированных исследований [371, 439–444].

В систематическом обзоре показано, что биологическая обратная связь является эффективным и неинвазивным методом лечения дисфункционального мочеиспускания, с эффективностью около 80%. Однако большинство публикаций имеют низкий уровень доказательности, и необходимо провести тщательно спланированные (рандомизированные) исследования [445].

В недавно опубликованном многоцентровом исследовании сравнивали когнитивную терапию, плацебо, оксибутинин, тренировку мочевого пузыря и тазового дна. Согласно результатам, оксибутинин и тренировка мышц тазового дна не превосходят по эффективности стандартную уротерапию [437] (УД: 1b).

Недавно опубликованы результаты двух рандомизированных исследований пациентов с гипоактивным мочевым пузырем без нейропатических заболеваний. Они свидетельствуют об эффективности чрескожной интерференционной электростимуляции и анимационной биологической обратной связи в комбинации с тренировкой мышц тазового дна [446, 447]. В некоторых случаях можно дополнительно назначить лекарственную терапию. Показана эффективность спазмолитиков и антихолинергических препаратов, хотя уровень достоверности низкий [448].

ГАМП часто встречается у детей. Хотя рекомендуется пошаговый подход, начиная с поведенческой терапии, антимускариновые препараты остаются краеугольным камнем лечения. Наиболее часто у детей применяется оксибутинин. Эффективность антимускариновых препаратов может варьировать, и у многих пациентов развиваются серьезные побочные эффекты. Хотя в литературе описано применение у детей толтеродина, фезотеродина, троспия, пропиверина и солифенацина, к настоящему времени большинство этих препаратов имеют возрастные ограничения в ряде стран. Кроме того, в литературе представлено небольшое число рандомизированных исследований. В одном из исследований выявлена безопасность, но не эффективность толтеродина [449], в то время как в другом исследовании по пропиверину показаны его безопасность и эффективность (УД: 1) [450]. Кроме того, эффективен солифенацин, а его побочные эффекты включают запоры и изменения на электрокардиограмме [451].

Различие результатов, вероятно, обусловлено дизайном исследований. Несмотря на низкий уровень достоверности использования антихолинергических и антимускариновых препаратов, их рекомендуется применять, учитывая большое количество исследований с положительным влиянием на симптомы ГАМП. Хотя иногда назначают альфа-блокаторы, в рандомизированных исследованиях не подтверждена их эффективность [452]. Перспективными представляются инъекции ботулотоксина, но их применение не является рецептурным [453].

В метаанализе показано, что нейромодуляция приводит к частичному улучшению симптомов при ненейрогенном ГАМП, однако она не дает полного клинического ответа. Нейромодуляция в амбулаторных условиях выглядит более эффективной, чем самостоятельно проводимая нейромодуляция [444].

Эти новые методы лечения можно рекомендовать только при резистентности к стандартной терапии [455]. Несмотря на эффективность при ближайшем наблюдении, в отдаленном периоде сохраняется высокая частота рецидива симптомов, что требует длительного контроля [456]. Кроме того, многие пациенты во взрослом возрасте могут обращаться с различными формами дисфункции НМП [457].

3.9.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению заболеваний нижних мочевыводящих путей, проявляющихся в дневное время

Резюме по данным литературы	**УД**
Следует использовать термин «дисфункция мочевого пузыря и кишечника» вместо «синдром нарушения элиминации и дисфункциональное мочеиспускание»	4
СНМ, проявляющиеся в дневное время, относятся к распространенным заболеваниям (1–20%)	2

Рекомендации	**УД**	**СР**
Для объективной оценки симптомов, привычек питьевого режима и эффективности лечения необходимо использовать дневники мочеиспускания за два дня и/или структурированные опросники	2	Сильная
Рекомендуется пошаговый подход к лечению, начиная с наименее инвазивных методов	4	Слабая
Лечение начинают с уротерапии, которая включает реабилитацию мочевого пузыря и коррекцию функции кишечника	2	Слабая
При наличии дисфункции кишечника рекомендуется вначале проводить ее коррекцию перед лечением дисфункции НМП	2	Слабая
Терапией второй линии ГАМП является фармакотерапия (преимущественно спазмолитики и холиноблокаторы)	1	Сильная
При рецидивирующих ИМВП показана антибактериальная профилактика	2	Слабая
При резистентности к терапии требуется повторное обследование, которое может включать видеоуродинамическое исследование, МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника и другие методы. На основании результатов проводится лечение, включая не зарегистрированные по этим показаниям препараты и методы, которые можно предлагать только в высокоспециализированных центрах	3	Слабая

3.10. Моносимптомный энурез

3.10.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

Моносимптомный ночной энурез является синонимом периодического недержания мочи в течение ночи. У детей этот симптом наблюдается часто. К 7 годам его распространенность составляет 5–10%, а у подростков – 1–2%. Энурез – относительно доброкачественное состояние [435, 448], частота его самостоятельного излечения составляет 15% в год. У 7 из 100 детей 7-летнего возраста с энурезом симптомы сохраняются и в подростковом возрасте. Ночной энурез считается первичным, если у ребенка или взрослого симптом существует постоянно и не было длительных периодов отсутствия энуреза (6 месяцев). Термин «вторичный энурез» используется при его повторном появлении после периода отсутствия недержания мочи.

Немоносимптомный ночной энурез определяется как состояние, при котором энурез связан с симптомами нарушенного мочеиспускания в дневное время (симптомами нарушенного мочеиспускания, рецидивирующими ИМВП и/или дисфункцией кишечника) [458, 459].

Поскольку энурез вызывает значительный стресс и несет эмоциональные и социальные последствия для ребенка и его родственников, рекомендуется проводить лечение с возраста 6–7 лет и старше. Перед началом лечения необходимо оценить умственное развитие ребенка, ожидания семьи, социальные вопросы и культурный уровень.

Ночной энурез имеет сильную наследственную предрасположенность. Если ни у одного из родителей или их ближайших родственников не было энуреза, риск развития не превышает 15%.

Если один из родителей или их ближайших родственников страдал энурезом, риск повышается до 44%, а в случае обоих родителей – до 77%. С генетической точки зрения энурез представляет собой сложное и неоднородное заболевание. Описаны локусы поражения в хромосомах 12, 13, 22 [459]. Описаны гендерные различия по встречаемости: вне зависимости от возраста на одну девочку приходится два мальчика.

Наиболее важным патофизиологическим фактором является высокий порог к пробуждению; ребенок не просыпается, когда мочевой пузырь наполняется. Кроме этого, свою роль играет несоответствие объема мочи, емкости и активности мочевого пузыря в ночное время [435, 458, 459]. В последнее время уделяется внимание хронобиологии мочеиспусканий, поскольку описаны циркадные ритмы функции почек, головного мозга и мочевого пузыря (УД: 1) [460].

В литературе показана высокая частота сопутствующих заболеваний и корреляция между объемом мочи в ночное время и нарушениями дыхания во сне, например обструктивным апноэ во сне. Такие симптомы, как привычный храп, апноэ, избыточное потоотделение в ночное время и дыхание через рот, по данным анамнеза или опросников, могут указывать на аденотонзиллярную гипертрофию.

3.10.2. Диагностика

Диагноз устанавливают по данным анамнеза. Прицельный опрос позволяет дифференцировать моносимптомный и немоносимптомный, первичный и вторичный энурез, а также сопутствующие факторы, включая поведенческие и психологические проблемы и нарушения дыхания во сне. Кроме того, рекомендуется использовать дневник мочевого пузыря за два дня с указанием количества мочеиспусканий и принятой жидкости для оценки функции мочевого пузыря и привычек питьевого режима и исключения таких проблем, как симптомы нарушенного мочеиспускания и полидипсия.

Для оценки ночного диуреза можно взвесить пеленки (памперсы) утром и добавить объем первой утренней порции мочи [461]. Определение ночного диуреза проводится в течение не менее двух недель для дифференцирования ночной полиурии (более 130% от вместимости мочевого пузыря, соответствующей возрасту) и гиперактивности мочевого пузыря в ночное время.

При физикальном исследовании следует уделять особое внимание наружным половым органам и окружающей коже, а также состоянию одежды (влажное белье или энкопрез).

При внезапном появлении энуреза, подозрении или наличии в анамнезе ИМВП или необъяснимой полидипсии необходимо выполнить общий анализ мочи.

Урофлоуметрия и УЗИ показаны только пациентам с операциями на уретре и мочевом пузыре в анамнезе, при натуживании во время мочеиспускания, прерывистом мочеиспускании и слишком слабой или сильной струе мочи, а также при продолжительном времени мочеиспускания.

При выявлении сопутствующих проблем с дыханием рекомендуется направить пациента к ЛОР-врачу.

При сопутствующих нарушениях развития, внимания или обучения, семейных проблемах, стрессе у родителей и возможном наказании ребенка необходимо рекомендовать консультацию и наблюдение психолога.

3.10.3. Лечение

Перед проведением любого лечения крайне важно подробно разъяснить его сущность ребенку и родителям.

3.10.3.1. Поддерживающие лечебные мероприятия

Вначале следует проанализировать диету и питьевой режим, подчеркнуть необходимость нормального потребления жидкости в течение дня и снижения потребления жидкости в течение нескольких часов перед сном. Ведение дневника с указанием ночей с недержанием и без недержания (базового дневника мочевого пузыря) неэффективно для раннего лечения энуреза [462] (УД: 1а).

3.10.3.2. Выжидательная тактика

Если ребенок и члены его семьи не соблюдают схему лечения, или его нельзя провести по семейным обстоятельствам, или отсутствует социальное давление, можно выбрать выжидательную тактику. При этом важно подчеркнуть, что детям необходимо использовать подгузники в ночное время для обеспечения нормального качества сна.

3.10.3.3. Использование сигнализации в лечебных целях

Сигнализация в лечебных целях подразумевает использование устройства, которое активируется при подтекании мочи. Целью является самостоятельное или с помощью ухаживающего лица про-

сыпание ребенка по акустическому или тактильному будильнику. Цель метода заключается в повторном просыпании и снижении высокого порога пробуждения в момент наполнения мочевого пузыря. Крайне важно, чтобы ребенок понимал суть метода. Лечебное использование сигнализации имеет исходную эффективность 80%, низкую частоту рецидивирования, особенно если ночной диурез не превышает возрастную норму емкости мочевого пузыря [463]. Регулярное наблюдение повышает эффективность метода.

3.10.3.4. Лекарственная терапия

При значительном объеме ночного диуреза эффективность терапии десмопрессином в таблетках по 200–400 мкг или перорально принимаемом лиофилизате по 120–240 мкг под язык достигает 70%. Применять назальный спрей в настоящее время не рекомендуется, учитывая высокий риск передозировки (УД: 1) [464, 465]. Однако после прекращения введения аналога антидиуретического гормона отмечается высокая частота рецидива заболевания [458], хотя недавно показано, что постепенная отмена позволяет снизить риск рецидива (УД: 1) [466].

В случае неэффективности десмопрессина для уменьшения объема ночного диуреза или при подозрении на ГАМП в ночное время можно использовать комбинацию со спазмолитиками или антихолинергическими препаратами [461]. Однако если они необходимы, заболевание уже нельзя считать моносимптомным. Имипрамин, широко используемый при лечении энуреза, имеет умеренные показатели эффективности (50%), и лечение часто сопровождается рецидивами. Более того, при передозировке описаны кардиотоксическое действие и летальные исходы. По этой причине его применение в качестве препарата первой линии не рекомендуется (УД: 1) [467]. На рис. 5 представлены пошаговый алгоритм оценки и варианты лечения ночного энуреза.

Рис. 5. Оценка и лечение энуреза

Хотя для лечения ночного энуреза изучалось несколько видов нейромодуляции и акупунктура, данные литературы не поддерживают их применение вследствие неэффективности или по крайней мере отсутствия дополнительной пользы.

3.10.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению моносимптомного энуреза

Резюме по данным литературы	УД
Хронобиология мочеиспусканий, которая включает циркадные ритмы функции почек, головного мозга и мочевого пузыря и ее расстройства, играет важную роль в патофизиологии энуреза	1

Рекомендации	**УД**	**СР**
У детей младшего возраста (< 5 лет) сохраняется вероятность самостоятельного излечения, в связи с чем не следует проводить лечение, однако следует информировать членов семьи о непроизвольном характере энуреза, высокой частоте самостоятельного излечения и том факте, что наказание не помогает улучшить состояние	2	Сильная
Для исключения симптомов, проявляющихся в дневное время, следует использовать дневники мочеиспускания или опросники	2	Сильная
Анализ мочи необходим для исключения инфекции или таких причин энуреза, как несахарный диабет	2	Сильная
Поддерживающую терапию необходимо проводить в комбинации с другими видами лечения, из которых наиболее важными являются фармакотерапия и лечебное использование сигнализации	1	Сильная
При выявлении ночной полиурии показан десмопрессин	1	Сильная
Сигнализацию в лечебных целях можно применять в мотивированных семьях с хорошей комплаентностью	1	Сильная

3.11. Лечение нейрогенного мочевого пузыря у детей

3.11.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

Нейрогенная дисфункция детрузора-сфинктера может развиться в результате поражения на любом уровне нервной системы. Она вносит вклад в любые формы дисфункции НМП и может приводить к недержанию мочи, ИМВП, ПМР, сморщиванию почки и почечной недостаточности, требующей проведения диализа или трансплантации. Методом выбора является консервативное лечение начиная с первого года жизни, однако на поздних стадиях может потребоваться хирургическая коррекция с целью обеспечения адекватной вместимости мочевого пузыря, удержания и отведения мочи [468–470]. Основные цели лечения включают профилактику ИМВП, ухудшение состояния ВМП, обеспечение удержания мочи в соответствующем возрасте и улучшение качества жизни, насколько это возможно. Что касается сопутствующей дисфункции кишечника, еще одной целью является достижение удержания кала с опорожнением в социально приемлемое время наряду с обучением и коррекцией нарушений сексуальной функции. Вследствие повышенного риска аллергии на латекс с раннего возраста необходимо по возможности использовать средства, не содержащие латекс (перчатки, катетеры) [471].

Нейрогенный мочевой пузырь у детей с миелодисплазией проявляется различными вариантами детрузорно-сфинктерной диссинергии различной степени тяжести [472]. Примерно у 12% новорожденных, страдающих миелодисплазией, сразу после рождения не выявляют каких-либо симптомов неврологических нарушений [473]. У новорожденных с миелодисплазией и исходно нормальными уродинамическими показателями имеется риск ухудшения неврологических нарушений вследствие компрессии спинного мозга, особенно в течение первых 6 лет жизни. Для ранней диагностики, своевременной коррекции и профилактики прогрессирующего повреждения ВМП требуется тщательное наблюдение [473]. При рождении у большинства пациентов отмечается нормальное состояние ВМП, но примерно у 60% из них оно ухудшается вследствие инфекций, изменений мочевого пузыря и рефлюкса при отсутствии адекватного лечения [474–477]. Даже в современных сериях примерно у 50% пациентов сохраняется недержание мочи, а у 15% нарушена функция почек к возрасту 29 лет [478]. В систематическом обзоре, посвященном взрослым пациентам с миеломенингоцеле, показано, что 37% больных (8–85%) удерживают мочу, у 25% развивается повреждение почек определенной степени, а у 1,3% – терминальная степень хронической почечной недостаточности [479]. Термин «удержание мочи» используется в исследованиях в разных значениях, и определение «почти сухой» встречается всего в четверти публикаций [480].

Самым частым вариантом при рождении является миелодисплазия. Распространенность дефектов нервной трубки в Европе составляет 9,1 на 10 000 родов, и она не снижается в последние годы, несмотря на общепринятые рекомендации по дополнительному приему фолиевой кислоты [481]. Этот термин включает группу аномалий развития, которые связаны с нарушением закрытия нервной трубки. Аномалии могут включать spina bifida aperta и occulta, менингоцеле, липомиеломенингоцеле или миеломенингоцеле. Чаще всего встречается миеломенингоцеле, которое имеет самый неблагоприятный прогноз.

При антенатальном скрининге можно диагностировать spina bifida с возможностью внутриутробного закрытия дефекта [482, 483]. У детей реже наблюдаются травматические и опухолевые повреждения спинного мозга, но они также могут вызывать серьезные урологические нарушения. Другое редкое врожденное заболевание – полная или частичная агенезия крестца – может развиваться в рамках синдрома регрессии конского хвоста [484]. У детей с аномалиями развития аноректальной области может развиваться нейрогенный мочевой пузырь [485]. При церебральном параличе в ряде случаев развиваются нарушения мочеиспускания различной степени выраженности, обычно в форме неподавляемых сокращений мочевого пузыря (нередко вследствие спастичности мышц тазового дна и сфинктерного комплекса) и мочеиспускания в постель. Наконец, описан «ненейрогенный нейрогенный мочевой пузырь», например синдромы Хинмана или Очоа, при которых не выявляется неврологической патологии, но при уродинамическом исследовании определяется тяжелая дисфункция мочевого пузыря, как при нейрогенных нарушениях [486, 487].

3.11.2. Классификация

Поскольку дисфункция сфинктера мочевого пузыря слабо коррелирует с типом и уровнем неврологического поражения спинного мозга, для определения выраженности патологических изменений и планирования лечения у детей более эффективны уродинамические и функциональные классификации.

Мочевой пузырь и сфинктер – две системы, работающие в гармонии и формирующие единую функциональную единицу. У пациентов с нейрогенными расстройствами может быть нарушена фаза наполнения и опорожнения мочевого пузыря. По характеру неврологического дефицита мочевой пузырь и сфинктер могут находиться либо в гиперактивном, либо в неактивном состоянии, в результате чего возможны четыре различные комбинации. Система классификации основана на уродинамических параметрах [488–490]:

- гиперактивный сфинктер и гиперактивный мочевой пузырь;
- гиперактивный сфинктер и гипоактивный мочевой пузырь;
- гипоактивный сфинктер и гиперактивный мочевой пузырь;
- гипоактивный сфинктер и гипоактивный мочевой пузырь.

3.11.3. Диагностика

В настоящее время используется ряд рекомендаций и временных схем [491–493]. Рабочая группа рекомендует проактивное лечение у детей со спинальным дисрафизмом. При отсутствии изменений на первом уродинамическом исследовании его необходимо повторить в возрасте одного года.

3.11.3.1. Сбор анамнеза и клиническое обследование

Сбор анамнеза должен включать вопросы по частоте чистой периодической катетеризации, недержанию мочи, вместимости мочевого пузыря, ИМВП, препаратам, функции кишечника, а также изменениям неврологического статуса. Обязательным является тщательное клиническое обследование, включая осмотр наружных половых органов и спины. Дневники мочевого пузыря в течение двух дней с указанием количества и времени принятой жидкости, интервалов между чистой периодической катетеризацией, объема мочевого пузыря и недержания мочи дают дополнительную информацию по эффективности лечения.

3.11.3.2. Лабораторные исследования и общий анализ мочи

После первой недели жизни и в последующем необходимо определять уровень креатинина крови, хотя уровень цистатина является более точным [494, 495]. При наличии признаков снижения функции почек врачам рекомендуется максимально оптимизировать лечение.

Критерии для выполнения общего анализа мочи аналогичны ИМВП (см. раздел 3.8). Для ухаживающих лиц и пациентов, которые проводят чистую периодическую катетеризацию, намного легче получить мочу катетером. Они также могут в домашних условиях выполнять скрининг ИМВП с помощью анализа мочи тест-полосками. Дополнительная информация представлена в разделе 3.11.4.5.

3.11.3.3. Ультразвуковое исследование

УЗИ почек и мочевого пузыря необходимо выполнить при рождении, а затем повторять ежегодно или при появлении клинических изменений. Расширение ВМП следует описывать по классификации Общества фетальной урологии [496], включая размер чашек и переднезадний размер лоханки. Кроме того, следует определять объем остаточной мочи и толщину стенки мочевого пузыря, а также расширение юкставезикального отдела мочеточника. Толщина стенки мочевого пузыря не имеет прогностической значимости в отношении высокого давления в мочевом пузыре во время фазы накопления и опорожнения, и ее нельзя использовать в качестве неинвазивного метода оценки риска повреждения ВМП [497].

3.11.3.4. Уродинамическое/видеоуродинамическое исследование

У пациентов с нейрогенным мочевым пузырем уродинамическое исследование является одним из наиболее важных методов диагностики. У новорожденных с миеломенингоцеле (состояние, при котором мезодерма не врастает над развивающимся спинномозговым каналом, что приводит к появлению выпячивания мозговых оболочек, чаще всего расположенного в пояснично-крестцовой области и не закрытого кожей, включая неполное замыкание дужек позвоночников) первое уродинамическое исследование необходимо выполнить после фазы спинального шока, развивающейся после закрытия дефекта, как правило, между 2-м и 3-м месяцами жизни [498]. У новорожденных выполнение и интерпретация уродинамического исследования могут быть затруднительными, поскольку отсутствуют нормативные показатели. После этого уродинамическое исследование необходимо повторять ежегодно в зависимости от клинической ситуации. Во время и после пубертатного возраста вместимость мочевого пузыря, максимальное давление детрузора и давление детрузора в точке утечки значительно увеличиваются [499], вследствие чего требуется особенно тщательное наблюдение.

3.11.3.4.1. Подготовка к уродинамическому исследованию

Перед уродинамическим исследованием необходимо выполнить общий анализ мочи. В первый раз следует проводить антибактериальную профилактику. В Кокрейновском анализе, включавшем 9 рандомизированных исследований, показано, что антибактериальная профилактика снижает риск клинически значимой бактериурии по сравнению с плацебо (12 и 4%). Однако это не сопровождается снижением риска симптоматических ИМВП (20 и 28%), фебрильной температуры или дизурии [500]. При высокой степени бактериурии показана антибактериальная терапия; детям старшего возраста достаточно однократного введения препарата [501].

Основные уродинамические параметры включают:

- емкость мочевого пузыря;
- внутрипузырное давление наполнения;
- податливость детрузора;
- внутрипузырное давление в момент оттока мочи в уретру;
- наличие или отсутствие гиперактивности детрузора;
- сохранность механизмов внутреннего и наружного сфинктеров;
- степень координации механизмов детрузора и сфинктера;
- объем остаточной мочи после мочеиспускания.

У детей грудного возраста можно получить информацию о давлении детрузора при наполнении и давлении и объеме мочевого пузыря, при котором ребенок начинает мочиться или появляется недержание мочи [498]. Давление детрузора в точке утечки является более точным показателем, чем абдоминальное давление, но у детей не всегда возможно удержать ректальный датчик [498]. Добавление флюороскопии (видеоуродинамическое исследование) позволяет получить информацию о ПМР, давлении, при котором появляется рефлюкс, и конфигурации шейки мочевого пузыря во время наполнения и утечки или мочеиспускания.

3.11.3.4.2. Урофлоуметрия

При нейрогенном мочевом пузыре у детей в отличие от других причин дисфункции мочеиспускания урофлоуметрию проводят редко, поскольку пациенты самостоятельно не мочатся. Она показана больным с церебральным параличом, ненейрогенным нейрогенным мочевым пузырем или другими неврологическими расстройствами, при которых сохраняется акт мочеиспускания. Урофлоуметрия является объективным методом оценки эффективности мочеиспускания, а при электромиографии можно определить активность мышц тазового дна для оценки степени координации детрузора и сфинктера. При УЗИ измеряется объем остаточной мочи. Основное ограничение урофлоуметрии – ребенок должен быть достаточно взрослым, чтобы выполнять инструкции [502–505].

3.11.3.5. Уродинамические исследования

При выполнении и описании результатов уродинамического исследования у пациентов с нейрогенным мочевым пузырем необходимо следовать стандартам ICCS [427, 488]. Уродинамическое исследование с естественным наполнением у детей с нейрогенным мочевым пузырем позволяет чаще выявить гиперактивность, чем стандартное исследование [506, 507]. Оно также показано в том случае, если нормальные результаты уродинамического исследования не соответствуют клиническим симптомам и другим данным [507].

3.11.3.6. Микционная цистоуретрография

Если не доступно оборудование для видеоуродинамического исследования, альтернативой для подтверждения или исключения ПМР и визуализации НМП, включая уретру, является микционная цистоуретрография с уродинамическим исследованием.

3.11.3.7. Реносцинтиграфия

Реносцинтиграфия с DMSA является золотым стандартом оценки паренхимы почек. В современных исследованиях по мере взросления детей в 46% случаев выявляются рубцы [508–510]. Положительный результат хорошо коррелирует с артериальной гипертензией во взрослом возрасте, а УЗИ имеет низкую корреляцию с наличием рубцов [510]. По этой причине рекомендуется при первичном обследовании на первом году жизни проводить реносцинтиграфию с DMSA.

3.11.4. Лечение

Медикаментозное лечение детей с нейрогенным мочевым пузырем требует многопрофильного подхода. Сохраняются противоречия по оптимальному времени начала терапии: проактивному лечению или выжидательной тактике [468–470]. Даже при тщательном наблюдении в одном исследовании 11 из 60 пациентов потребовалась аугментация в течение 16 лет, а у 7 из 58 отмечалось снижение функции почек, которое имело тяжелую степень у 2 больных [511]. Необходимо учитывать, что у пациентов со spina bifida качество жизни, связанное с недержанием мочи, не зависит от типа и уровня спинального дизрафизма и наличия или отсутствия шунта [512].

Открытые и эндоскопические операции для внутриутробной коррекции миеломенингоцеле выполняются для максимально раннего закрытия дефекта с целью уменьшения неврологических, ортопедических и урологических расстройств [513]. В исследовании MOMS-Trail Brooks и соавт. не выявили различий в отношении необходимости чистой периодической катетеризации между закрытием дефекта во внутриутробном периоде и после рождения [483], хотя в группе антенатальной коррекции реже развивались трабекуляции. Средний гестационный возраст (28,3 и 35,2 недели) не оказывает влияния на функцию мочевого пузыря в течение первых лет жизни [514]. Несмотря на ряд многообещающих публикаций [514–517], ухаживающим лицам необходимо понимать высокий риск развития нейрогенного мочевого пузыря, как показано группой врачей из Бразилии [518]. Всем пациентам требуется регулярное и тщательное наблюдение, включая уродинамическое исследование.

3.11.4.1. Ранние этапы лечения с помощью периодической катетеризации

Начало периодической катетеризации вскоре после рождения и ушивание дефекта нейрохирургом у всех детей грудного возраста позволяют снизить частоту осложнений со стороны ВМП и необходимость последующего выполнения аугментации [519–521]. Детям без явных признаков инфравезикальной обструкции в отдельных случаях можно отсрочить периодическую катетеризацию, но в таком случае необходимо проводить тщательный мониторинг на предмет ИМВП и изменений ВМП (УЗИ и КУДИ). Раннее начало периодической катетеризации в период новорожденности облегчает освоение процедуры родителями и легче переносится детьми по мере взросления [522, 523].

В Кокрейновском обзоре, а также недавно проведенных исследованиях показано, что в литературе нет данных о том, что стерильная или чистая техника периодической катетеризации, использование катетера с покрытием или без него, одноразовых (стерильных) или многоразовых (чистых) катетеров, самокатетеризация или катетеризация другим лицом или другие стратегии влияют на частоту ИМВП [524–527]. При микробиологическом исследовании катетеров отмечена тенденция к снижению восстановления уропатогенов при использовании гидрофильных катетеров. Кроме того, описана тенденция к более высокой удовлетворенности больных [528]. На основании опубликованных данных невозможно установить, какой тип катетера, техника периодической катетеризации или стратегия более эффективны, чем другие.

3.11.4.2. Лекарственная терапия

Антимускариновые/антихолинергические препараты снижают/предотвращают гиперактивность детрузора и уменьшают внутрипузырное давление [529, 530]. Эффективность и побочные эффекты зависят от распределения рецепторов M1–M5 типа [531]. В мочевом пузыре находятся подтипы M2 и M3 [530, 532]. Наиболее часто для лечения нейрогенной дисфункции мочевого пузыря у детей используют оксибутинин, с эффективностью 93% [533, 534]. Его применение ограничено дозозависимыми побочными эффектами (сухость во рту, гиперемия лица, помутнение зрения, непереносимость тепла и т.д.). При внутрипузырном введении биодоступность выше, поскольку нет эффекта первого прохождения через печень; кроме того, различный клинический эффект может быть связан с влиянием на активность С-волокон [535, 536]. Внутрипузырное введение показано при тяжелых побочных эффектах на фоне перорального приема, и в литературе показана его эффективность и хорошая переносимость при длительном применении [537, 538]. При трансдермальном введении значительно ниже отношение N-дезэтилоксибутинина к оксибутинину, однако у 12 из 41 пациента развились кожные реакции [539]. Кроме того, имеются опасения по поводу центральных антихолинергических побочных эффектов, связанных с оксибутинином [540, 541]. В двойном слепом исследовании с переходом между группами и в исследовании типа «случай – контроль» не выявлено отрицательного влияния на внимание и память детей [542, 543]. Также у детей применяются толтеродин, солифенацин, троспия хлорид и пропиверин и их комбинации [544–550]. Доза оксибутинина для приема внутрь составляет до 0,2 мг/кг каждые 8 часов [530]. При внутрипузырном введении дозу можно увеличить до 0,7 мг/кг/сут, а трансдермальном – до 1,3–3,9 мг/сут. Для других препаратов используют следующие дозировки: толтеродин – 0,5–4 мг/сут, разделенную на два приема; солифенацин – 1,25–10 мг/сут (1 р/сут), пропиверин – 0,8 мг/кг/сут, разделенную на два приема, и троспия хлорид – до 15 мг 3 р/сут, начиная с 5 мг 3 р/сут. Кроме оксибутинина, все другие антихолинергические препараты используются по нерецептурным показаниям, о чем необходимо информировать ухаживающих лиц.

Раннее профилактическое назначение антихолинергических препаратов позволяет снизить повреждение ВМП и увеличить время до аугментации мочевого пузыря [519, 521, 551]. Альтернативными препаратами при нейрогенном мочевом пузыре являются бета-3-агонисты (мирабегрон). К настоящему времени практически отсутствует опыт применения этого препарата [552], вследствие чего нельзя дать рекомендации.

У детей с нейрогенным мочевым пузырем α-адреноблокаторы облегчают опорожнение мочевого пузыря [553]. С этой целью применяют доксазозин в стартовой дозе 0,5–1,0 мг или тамсулозина гидрохлорид в средней (0,0002–0,0004 мг/кг/сут) или высокой дозе (0,0004–0,0008 мг/кг/сут) [553–555]. Препараты хорошо переносятся, но в одном исследовании показана их неэффективность [554].

Введение ботулотоксина типа А: при нейрогенном мочевом пузыре и неэффективности антихолинергических препаратов методом выбора является нерецептурное введение ботулотоксина типа А в подслизистую или детрузор [556, 557]. У детей удержания мочи можно добиться в 32–100% случаев, снижения максимального давления детрузора – в 32–54%, повышения максимальной цистометрической емкости – в 27–162%, а улучшения податливости мочевого пузыря – в 28–176% [556]. Ботулотоксин типа А более эффективен при выраженной гиперактивности детрузора, но его эффективность ниже при неподатливом мочевом пузыре без гиперактивности [558, 559]. Введение ботулотоксина в треугольник Льето безопасно в отношении рефлюкса и повреждения ВМП, хотя его эффективность не изучалась [560].

Чаще всего ботулотоксин вводят в дозе 10–12 Ед/кг, максимально – до 200–360 Ед [556]. При этом в одном исследовании показаны сопоставимые результаты при введении дозы 5 Ед/кг [561]. К настоящему времени не опубликовано рандомизированных исследований, посвященных титрации дозы у детей. Оптимальная доза и время введения ботулотоксина у детей не определены. Эффективность ботулотоксина типа А сохраняется в течение 3–12 месяцев (0–25), а повторное введение может быть эффективным в течение до 10 лет [557, 562, 563].

Введение ботулотоксина типа А в сфинктер позволяет снизить сопротивление уретры и улучшить мочеиспускание. Поскольку данные литературы имеют низкий уровень доказательности, данный метод нельзя рекомендовать в качестве рутинного для снижения инфравезикального сопротивления, но его можно использовать в случае резистентности к другим методам [564, 565].

Нейромодуляция

Внутрипузырная электрическая стимуляция мочевого пузыря [566–568], стимуляция крестцового нерва [569–570] и чрескожная нейромодуляция [571] остаются экспериментальными методами, и их нельзя рекомендовать к применению вне рамок клинических исследований. Это относится и к интрадуральному анастомозу соматического и вегетативного нерва [572, 573].

Бужирование уретры
Целью является снижение давления в мочевом пузыре путем уменьшения давления детрузора в точке утечки с помощью расширения наружного сфинктера под общей анестезией до 36 Ch. В ряде исследований показана безопасность бужирования, особенно у женщин, и эффективность в отдельных случаях [574–576].

Везикостомия
Везикостомия, предпочтительно по Blocksom [577], проводится с целью снижения давления в мочевом пузыре у детей/новорожденных, если ухаживающие лица не могут осуществлять периодическую катетеризацию и/или она крайне затруднительна или невозможна [578]. Везикостомия часто выполняется грудным детям с выраженным расширением ВМП или ИМВП. Недостатки включают размер и фиксацию стомы по мере взросления ребенка. Альтернативным вариантом может быть пуговчатая цистостома, с частотой осложнений (в основном ИМВП) до 34% при среднем периоде наблюдения 37 месяцев [579].

3.11.4.3. Лечение недержания кала
У детей при нейрогенном мочевом пузыре нарушается не только функция мочеиспускания, но и функция кишечника. Недержание кала может оказывать более сильное влияние на качество жизни, поскольку запах приводит к социальной изоляции. Целью каждого метода лечения является обеспечение регулярного опорожнения кишечника и достижение удержания кала и социальной независимости. Режим зависит от потребностей пациента и может изменяться с течением времени. Кроме порционной диеты, богатой клетчаткой, и достаточного приема жидкости для поддержания водного баланса [530] пациентам и ухаживающим лицам необходимо предлагать наблюдение.

Вначале недержание кала чаще всего лечат легкими слабительными, например минеральным маслом, в сочетании с клизмами для ускорения выделения содержимого кишечника. Чтобы ребенок мог осуществлять акт дефекации один раз в день в определенное время, можно использовать ректальные свечи или проводить пальцевую стимуляцию (родителям или ухаживающим лицам). В настоящее время одним из наиболее важных методов лечения пациентов с нейрогенным недержанием кала является трансанальная ирригация. Регулярная ирригация значительно снижает риск недержания и может оказывать положительное влияние на тонус сфинктера и объем прямой кишки [580]. Риск перфорации кишки во время ирригации составляет 1 на 50 000 [581]. В детском возрасте большинство пациентов зависят от ухаживающих лиц. С возрастом для некоторых пациентов трансанальная ирригация становится затруднительной или невозможной из-за анатомических или социальных обстоятельств. В таких случаях можно предложить антеградную ирригацию с использованием MACE-стомы (антеградная регулирующая (сдерживающая) клизма по методу Малоне), которую выводят в левых отделах живота [582, 583]. В исследовании с длительным наблюдением, включавшем 105 пациентов, показатели удержания кала составили 69%. Вначале пациенты используют физиологический раствор, затем переходят на GoLYTELY (PEG-3350 и электролитный раствор). В 34% случаев требуются дополнительные препараты (бисакодил, глицерин и т.д.), у 63% пациентов развиваются осложнения со стороны стомы (инфекция, подтекание кала и стеноз), 33% больных требуется ревизия, а в 6% случаев стому закрывают [584]. Кроме того, необходимо информировать пациентов, что антеградная ирригация занимает много времени, не менее 20–60 минут.

3.11.4.4. Инфекции мочевыводящих путей
ИМВП у детей с нейрогенным мочевым пузырем встречаются часто. Однако в большинстве европейских центров не достигнуто консенсуса по профилактике, диагностике и лечению ИМВП у детей с нейрогенным мочевым пузырем, которые проводят чистую периодическую катетеризацию [585]. Хотя более чем у половины детей при стерильной периодической катетеризации выявляют бактериурию, при отсутствии клинических проявлений лечение не требуется [586, 587]. По данным рандомизированного исследования, длительная антибактериальная профилактика повышает резистентность бактерий. При отказе от профилактики устойчивость патогенов снижается, однако 38 из 88 больных возобновили профилактику после рецидива ИМВП или по просьбе ухаживающих лиц [588]. Эти результаты подтверждены в когортном исследовании (n = 20). Длительная антибактериальная профилактика не защищает от развития симптоматических ИМВП и образования новых рубцов почки, но повышает риск резистентности [589]. По данным рандомизированного исследования (n = 20), капсулы с клюквой статистически значимо снижают риск ИМВП и частоту бактериурии [590]. При ПМР антибактериальная профилактика показана при рецидиве ИМВП [591, 592].

3.11.4.4.1. Инфекции мочевыводящих путей и чистая периодическая катетеризация
У 42–76% пациентов выявляется бессимптомная бактериурия [522, 530, 593]. В срезовом исследовании, включавшем 40 детей с нейрогенным мочевым пузырем, показано, что повторное использование катетера в течение трех недель по сравнению с использованием в течение недели повышает частоту бактериурии с 34 до 74% (при включении в исследование частота составляла 60%). Следует отметить, что в течение 18 недель ни у одного из пациентов не развилась фебрильная ИМВП [594]. Длительная антибактериальная профилактика не показана детям с нейрогенным мочевым пузырем, которым проводят чистую периодическую катетеризацию [530]. При рецидивирующих ИМВП можно проводить внутрипузырные инстилляции гентамицина [595, 596].

Рефлюкс
Вторичный рефлюкс у пациентов с нейрогенным мочевым пузырем повышает риск развития пиелонефрита. Лечение прежде всего направлено на коррекцию функции мочевого пузыря, включая антихолинергические препараты, чистую периодическую катетеризацию и позднее аугментацию [597]. У пациентов с ранним и сохраняющимся после лечения рефлюксом при низком давлении в мочевом пузыре, подтвержденном при видеоуродинамическом исследовании, повышен риск пиелонефрита [598]. Высокая степень рефлюкса перед аугментацией увеличивает риск сохранения симптоматического рефлюкса после энтероцистопластики [599]. По этой причине при симптоматическом рефлюксе высокой степени необходимо обсуждать с пациентами/ухаживающими лицами одновременную реимплантацию мочеточников, особенно в случае низкого давления в мочевом пузыре. При медиане наблюдения 4,5 года эндоскопическое лечение неэффективно в 75% случаев [600] в отличие от открытых вмешательств, обладающих высокой эффективностью [601], хотя они связаны с более высоким риском развития обструкции.

3.11.4.5. Сексуальная функция
Хотя в детском возрасте сексуальная функция не имеет значения, она становится все более важным вопросом по мере взросления пациентов. Ранее при миелодисплазии этот вопрос не учитывали. Сексуальные контакты могут происходить и при таком диагнозе [602]. У девочек с миеломенингоцеле чаще наблюдается раннее наступление пубертатного периода [603]. В исследованиях показано, что не менее чем 15–20% мужчин могут стать отцами и 70% женщин могут забеременеть и выносить беременность в течение полного срока. По этой причине важно консультировать пациентов по сексуальному развитию в раннем подростковом периоде.

По данным исследований в США и Нидерландах, женщины проявляют более высокую сексуальную активность, чем мужчины [602, 604]; напротив, в итальянском исследовании мужчины были более активными [604]. Основным прогностическим фактором сексуальной активности является уровень поражения [605, 606]. Эффективность силденафила при эректильной дисфункции достигает 80% [607, 608]. Выполнение нейрохирургического анастомоза между паховым нервом и дорзальным нервом полового члена у пациентов с поражением на уровне ниже L3 и нарушением чувствительности по-прежнему считается экспериментальным [604, 609]. Только 17–33% больных спрашивают врача о сексуальной функции, а 25–68% информированы врачами о репродуктивной функции [602]. По этой причине рекомендуется на ранних этапах обсуждать сексуальную функцию, и это является задачей детского уролога, занимающегося лечением таких пациентов.

3.11.4.6. Аугментация мочевого пузыря
Если консервативная терапия, включая ботулотоксин типа А (показания описаны в разделе 3.11.4.3), не позволяет добиться резервуара низкого давления с хорошей вместимостью и податливостью, показана аугментация мочевого пузыря. Для аугментации используют участок подвздошной или толстой кишки [610]. Желудок применяется редко из-за осложнений, включая синдром гематурии-дизурии, а также риска второго рака, который может развиваться раньше, чем при выборе других отделов кишечника [611–614]. Энтероцистопластика позволяет увеличить вместимость мочевого пузыря, уменьшить давление накопления и улучшить выделение мочи из ВМП [615], что позволяет достичь хороших, социально приемлемых показателей удержания мочи, в том числе при выполнении операции на инфравезикальном отделе [616]. Пациентам, которые не могут проводить чистую периодическую катетеризацию через уретру, необходимо предлагать катетеризируемую стому. В этой группе больных отмечаются высокие показатели осложнений и повторных операций. Общая частота осложнений в течение 30 дней, по данным Национальной программы повышения качества оказания хирургической помощи Американского колледжа хирургов, составляет около 30% (23–33%), с частотой повторных операций в ближай-

шем периоде 13% [617, 618]. У пациентов с высокой ожидаемой продолжительностью жизни при длительном наблюдении увеличивается частота осложнений [617–620]. По данным базы Paediatric Health Information System, десятилетние показатели разрыва мочевого пузыря составляют 6,4%, тонкокишечной непроходимости – 10,3%, камней мочевого пузыря – 36%, пиелонефрита – более 33%, а повторной аугментации – до 13% [621]. Частота одного из наиболее тяжелых осложнений – перфорации мочевого пузыря – составляет 6–13% [622]. Инфицирование вентрикуло-перитонеального шунта после операций на желудочно-кишечном тракте и урологических вмешательств происходит в 0–22% случаев. Подготовка кишечника не оказывает влияния на частоту осложнений (10,5 и 8,3%) [623]. Необходимо учитывать не только хирургические осложнения, следует помнить о метаболических расстройствах и последствиях использования сегментов кишечника, включая нарушение кислотно-основного состояния, снижение уровня витамина B12 и минеральной плотности костной ткани. После операции может увеличиваться частота дефекации или развиваться диарея [624]; кроме того, у пациентов появляется пожизненный риск развития второго рака [625–627]. По этой причине при использовании подвздошной кишки требуется пожизненное наблюдение, включая физикальное исследование, УЗИ, анализ газового состава крови (pH и избыток буферных оснований), функции почек и уровня витамина B12. Эндоскопическое исследование, начиная с 10 лет после аугментации, экономически нецелесообразно [628, 629], но оно позволяет предотвратить запущенные стадии рака. Woodhouse и соавт. не рекомендуют проводить цистоскопию в течение первых 15 лет после операции [630]. Ни в одном из исследований не подтверждена истинная ценность ежегодного выполнения цистоскопии. Показания к уродинамическому исследованию после аугментации мочевого пузыря включают сохранение расширения ВМП и/или недержания мочи [631].

Нежелательных эффектов энтероцистопластики можно избежать путем выполнения уретероцистопластики. В редких случаях наблюдается сочетание сморщенного мочевого пузыря и выраженного расширения мочеточника нефункционирующей половины почки. Техника операции впервые описана Eckstein в 1973 г. [632]; эффективность зависит от отбора больных, и в 73% случаев требуется повторная аугментация [633, 634].

Аутоаугментация с частичной детрузорэктомией или детрузормиотомией и созданием дивертикулов позволяет избежать метаболических расстройств, связанных с использованием сегментов кишки. Поскольку данные литературы противоречивы, эти операции следует проводить только тщательно отобранным пациентам [635–638]. Аутоаугментация может быть эффективной, если вместимость мочевого пузыря до операции составляет 75–80% от ожидаемой по возрасту [639, 640]. Эффективность серозно-мышечной цистопластики не сравнивали со стандартной аугментацией сегментом кишки [641]. Тканевая инженерия, даже при хороших результатах in vitro и на животных моделях, не дает результатов, сопоставимых с аугментацией сегментом кишки, и имеет высокую частоту осложнений [642, 643]. По этой причине альтернативные аугментации методы следует рассматривать в качестве экспериментальных и их можно использовать только в рамках контролируемых исследований.

3.11.4.7. Операции на инфравезикальном отделе

К настоящему времени отсутствуют препараты для повышения сопротивления инфравезикального отдела. Стимуляция α-адренорецепторов шейки мочевого пузыря имеет низкую эффективность [644–649]. Установка фасциального или искусственного слинга обеспечивает удержание мочи в 40–100% случаев. Большинству пациентов установку слинга проводят в комбинации с аугментацией мочевого пузыря [650, 651]. Катетеризация через реконструированную шейку мочевого пузыря или уретру, сдавленную слингом, может быть затруднительной; по этой причине многие хирурги предпочитают комбинировать эти операции с выведением катетеризируемой стомы [468]. В отличие от аутологичных слингов искусственные слинги у девочек, проводящих чистую периодическую катетеризацию через уретру, имеют высокие показатели осложнений [652]. У мальчиков можно рассмотреть этот вариант [653], однако, учитывая отсутствие отдаленных результатов, метод считается экспериментальным и его можно использовать только в рамках клинических исследований. В 1973 г. Scott предложил формировать искусственный мочевой сфинктер [654]. По данным литературы, показатели удержания мочи у отобранных пациентов достигают 85% [655–658]. Хорошими кандидатами являются пациенты постпубертатного возраста, которые могут самостоятельно мочиться и у которых сохраняется ловкость рук. Тщательно отобранные пациенты могут проводить чистую периодическую катетеризацию через сфинктер аугментированного мочевого пузыря [659]. В зависимости от длительности наблюдения частота эрозий достигает 29%, а повторных вмешательств – 100% [660].

Следует отметить, что более чем 30% пациентов, которым проводится только операция на шейке мочевого пузыря, в последующем выполняют аугментацию мочевого пузыря, и у половины из них за это время развиваются новые изменения в ВМП [661, 662]. У больных с хорошей вместимостью и податливостью мочевого пузыря без показаний к аугментации сохраняется риск послеоперационных изменений функции мочевого пузыря, вследствие чего им требуется очень тщательное наблюдение с периодическим выполнением уродинамического исследования во избежание повреждения ВМП и развития хронической почечной недостаточности.

Реконструкцию шейки мочевого пузыря проводят в основном пациентам с экстрофией, и она дает приемлемые результаты. У детей с нейрогенным мочевым пузырем эффективность может быть ниже [663]. В большинстве случаев при трудностях в выполнении чистой периодической катетеризации через уретру необходимо создавать континентную катетеризируемую стому. По данным исследования, после реконструкции от 10 до 33% пациентов продолжали проводить чистую периодическую катетеризацию через уретру, с частотой повторной операции от 67 до 79% при медиане наблюдения 7–10 лет [664]. Больным, у которых сохраняется недержание мочи после операций на инфравезикальном отделе, можно предложить ушивание шейки мочевого пузыря с выведением континентной катетеризируемой стомы. Комбинация установки слинга и операции по удлинению уретры позволяет улучшить показатели удержания мочи [665].

Объемообразующие средства имеют низкие показатели эффективности (10–40%) и в большинстве случаев дают временное улучшение [666–668]. При этом они не ухудшают результаты последующих вмешательств [669].

Ушивание шейки мочевого пузыря часто рассматривается в качестве последней возможности добиться удержания мочи у пациентов с сохраняющимся недержанием через уретру. У девочек уретру пересекают ниже шейки мочевого пузыря, а у мальчиков – выше уровня предстательной железы, с целью сохранения сосудисто-нервных пучков. В сочетании с выведением катетеризируемой стомы ± аугментацией в качестве первичного или повторного вмешательства метод позволяет достичь удержания мочи [670, 671]. Частота осложнений достигает 33%, а в 15% случаев развивается пузырно-уретральный/пузырно-влагалищный свищ [672]. Кроме того, следует учитывать высокий риск камней, перфорации мочевого пузыря и ухудшения состояния ВМП, если пациент не проводит чистую периодическую катетеризацию и промывание мочевого пузыря [672, 673].

3.11.4.8. Катетеризируемая стома

В большинстве случаев при нейрогенном мочевом пузыре требуется периодическая катетеризация. Если она невозможна или требует очень много времени и/или ресурсов, необходимо предлагать пациентам катетеризируемую стому. Этот вариант используется и после операций на инфравезикальном отделе. Стома особенно удобна для пациентов с ограниченными физическими возможностями, которым трудно катетеризировать уретру или для этого необходима посторонняя помощь. В исследованиях с длительным наблюдением частота повторных операций по поводу стеноза или недержания мочи составляет 50–60% в зависимости от типа стомы [674, 675].

Стому можно вывести в области пупка или правом нижнем отделе брюшной стенки, с использованием VQZ-пластики [676]. Перед операцией необходимо проводить тщательную оценку; крайне важно, чтобы пациент мог легко доставать до стомы. У пациентов с тяжелым сколиозом, чаще всего сопровождающимся ожирением, можно вывести стому в верхнем отделе брюшной стенки.

3.11.4.9. Континентные и неконтинентные кожные стомы

Неконтинентная деривация мочи показана пациентам, которые отказываются или не могут проводить чистую периодическую катетеризацию и которым требуется деривация вследствие изменений в ВМП или необходимо добиться удержания мочи по социальным причинам. У детей и подростков создание толстокишечных кондуитов реже вызывает осложнения, чем подвздошных [677–680]. У детей и подростков очень редко проводят полное замещение мочевого пузыря из-за риска развития второго рака или осложнений. Любые типы сложной реконструкции мочевого пузыря и инфравезикального отдела следует проводить в центрах с достаточным опытом проведения таких операций и квалифицированным медперсоналом, обеспечивающим необходимое наблюдение в послеоперационном периоде [616, 681, 682].

Для лечения таких пациентов можно использовать простой алгоритм (рис. 6а-с и 7).

3.11.5. Наблюдение

При нейрогенном мочевом пузыре необходимо пожизненное наблюдение не только в отношении урологических, но также и неврологических и ортопедических аспектов. Обязательно проводится периодическое обследование для оценки ВМП и НМП. При появлении явных изменений функции ВМП и/или НМП показано полное неврологическое обследование, включая МРТ позвоночника для исключения вторичного сдавления спинного мозга или нарастания гидроцефалии. Кроме того, при появлении неврологических изменений необходимо провести полное обследование мочевыводящих путей.

После реконструкции с использованием сегментов кишки необходимо регулярно оценивать функцию почек, кислотно-основной баланс и уровень витамина B12 во избежание метаболических осложнений. У пациентов с нейрогенным мочевым пузырем повышен риск развития второго рака после кишечной аугментации мочевого пузыря, но даже и без нее [626, 627, 683–689]. По этой причине необходимо информировать больных об этом риске и возможных симптомах, например гематурии. Хотя данные по схемам наблюдения для выявления второго рака имеют низкое качество, после определенного периода времени (10–15 лет) необходимо ежегодно проводить цистоскопию.

3.11.6. Организации пациентов

Поскольку организации пациентов могут поддержать родителей, ухаживающих лиц и больных во всех аспектах жизни, рекомендуется вступать в эти организации.

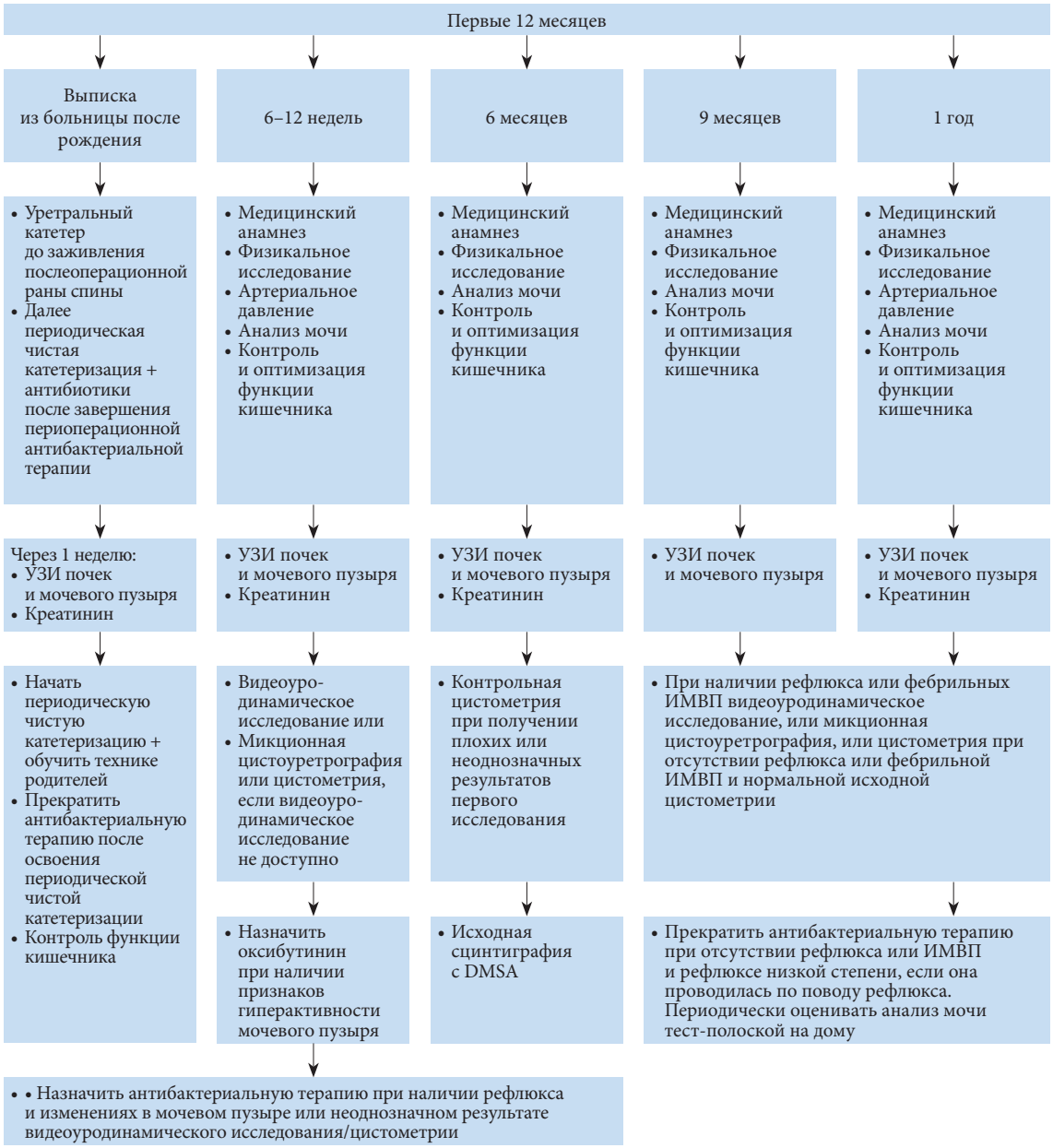


Рис. 6а. Алгоритм лечения детей с миелодисплазией и нейрогенным мочевым пузырем – первые 12 месяцев

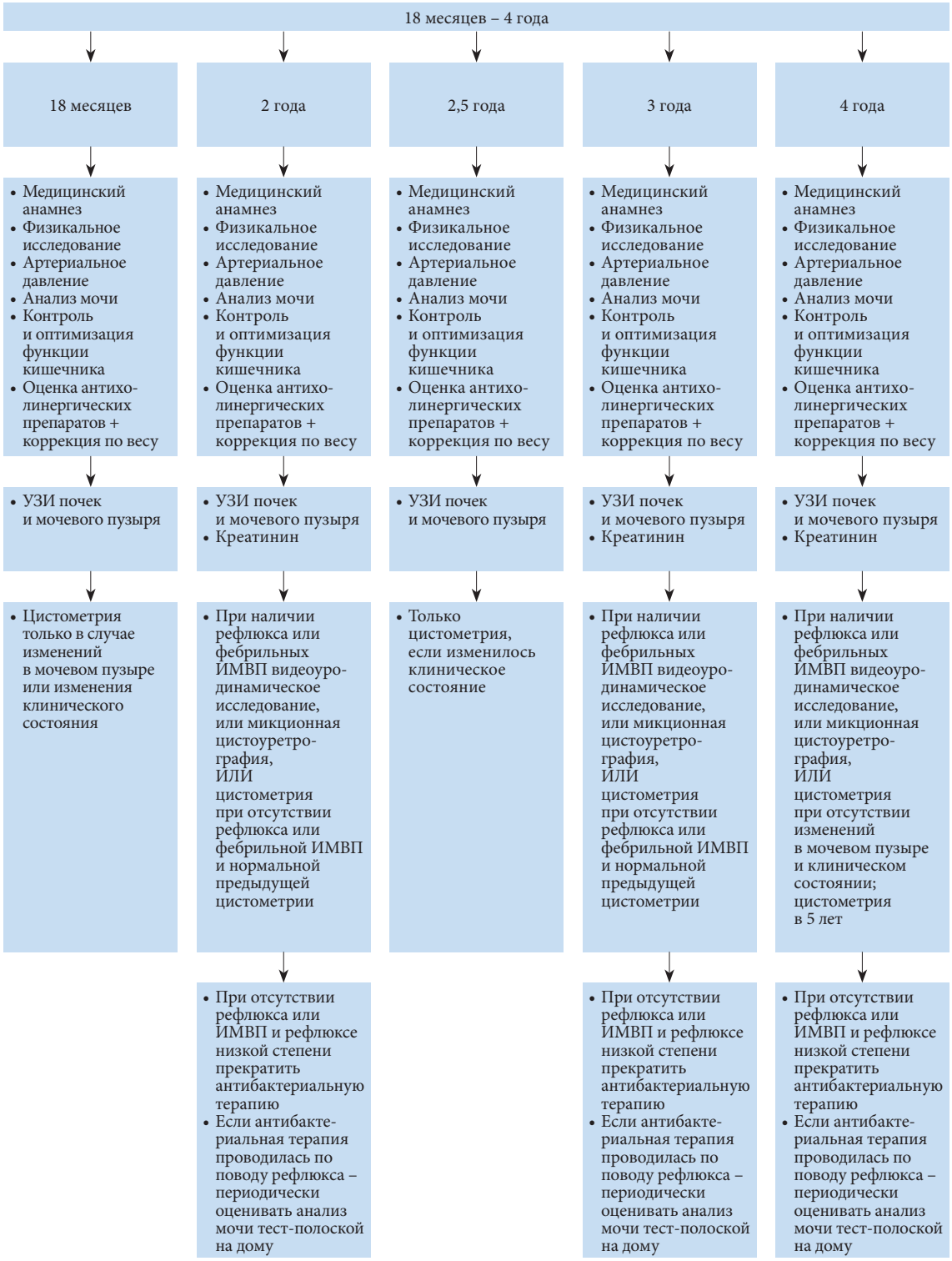


Рис. 6b. Алгоритм лечения детей с миелодисплазией и нейрогенным мочевым пузырем – от 18 месяцев до 4 лет

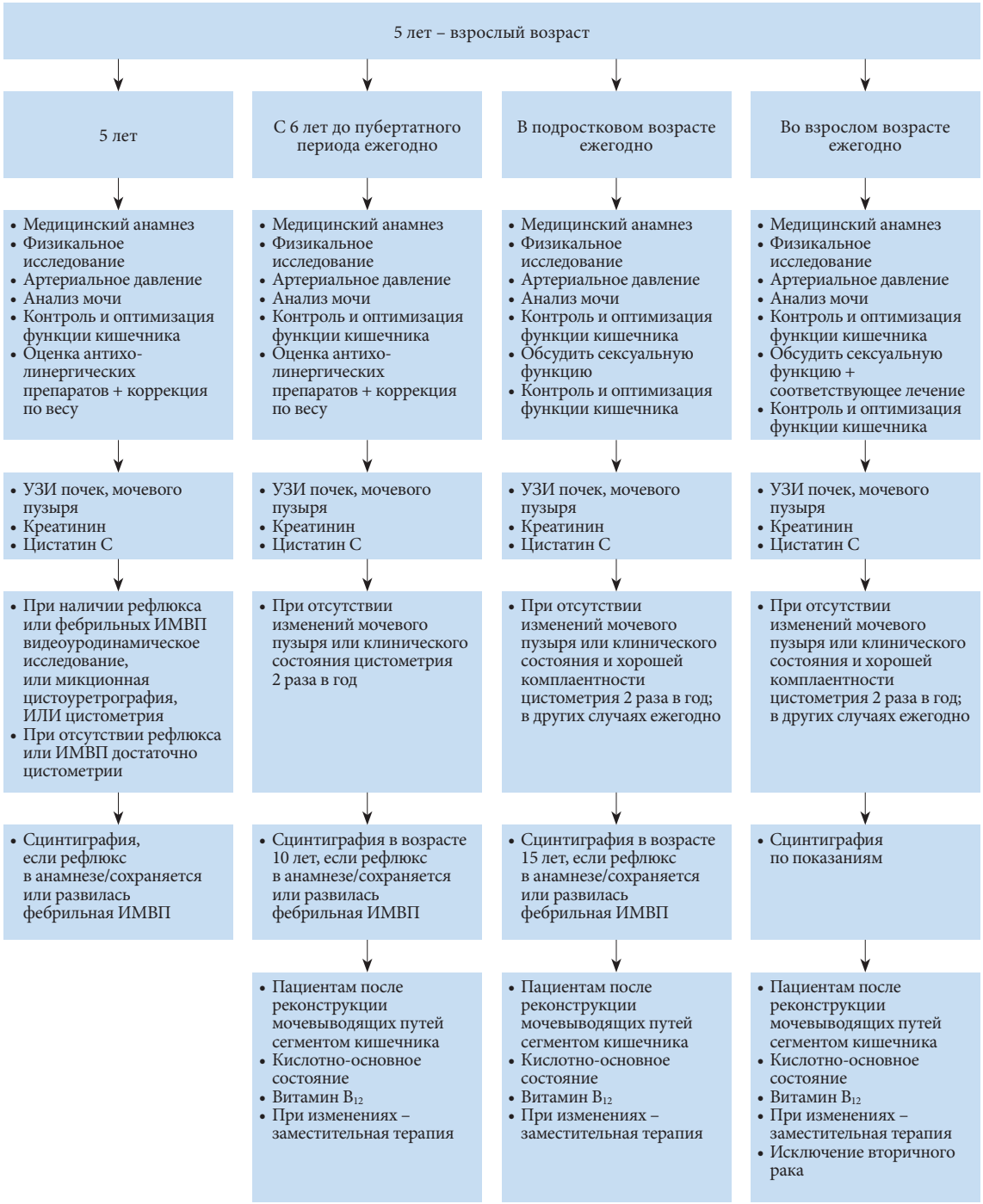


Рис. 6с. Алгоритм лечения детей с миелодисплазией и нейрогенным мочевым пузырем – от 5 лет до взрослого возраста

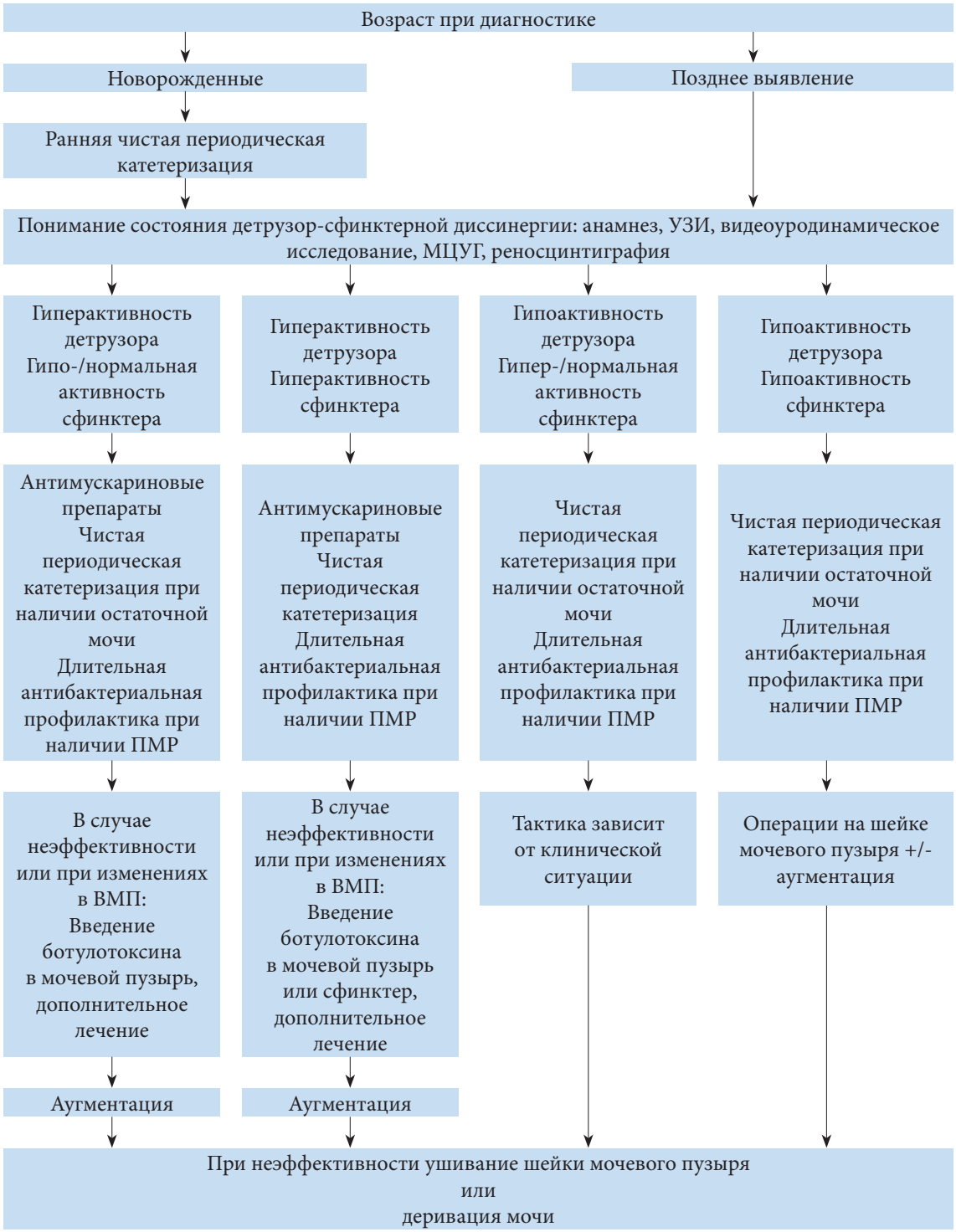


Рис. 7. Алгоритм лечения детей с миелодисплазией и нейрогенным мочевым пузырем

3.11.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению нейрогенного мочевого пузыря

Резюме по данным литературы	УД
Нейрогенная дисфункция детрузора-сфинктера может приводить к различным формам дисфункции НМП с развитием недержания мочи, ИМВП, ПМР и сморщивания почки	2a
Самой частой причиной нейрогенной дисфункции детрузора-сфинктера является миелодисплазия (группа аномалий развития, которые связаны с нарушением закрытия нервной трубки)	2
Дисфункция сфинктера мочевого пузыря слабо коррелирует с типом и уровнем неврологического поражения спинного мозга. По этой причине для определения выраженности патологических изменений и планирования лечения у детей более эффективны уродинамические и функциональные классификации	2a
У детей при нейрогенном мочевом пузыре нарушается не только функция мочеиспускания, но и функция кишечника, которая требует динамического наблюдения и при необходимости лечения	2a
Основные цели лечения включают профилактику ухудшения состояния ВМП и обеспечение удержания мочи в соответствующем возрасте	2a
Введение ботулотоксина в детрузор у детей, у которых неэффективны антихолинергические препараты, положительно влияет на клинические и уродинамические показатели	2a

Рекомендации	**УД**	**СР**
Уродинамические исследования необходимо выполнять каждому пациенту со spina bifida и подозрением на нейрогенный мочевой пузырь для оценки риска повреждения ВМП, функции детрузора и сфинктера	2	Сильная
Периодическую катетеризацию следует начинать вскоре после рождения во всех случаях, кроме детей с гипоактивным сфинктером и отсутствием гиперактивности, которым необходимо проводить тщательную оценку на предмет ИМВП и изменений ВМП и НМП	3	Сильная
Новорожденным с подозрением на гиперактивный мочевой пузырь показано раннее назначение антихолинергических препаратов	2	Сильная
Введение ботулотоксина типа А в подслизистую или детрузор является альтернативным и менее инвазивным вариантом по сравнению с аугментацией мочевого пузыря в случае резистентности к антихолинергическим препаратам	2	Сильная
Лечение недержания кала имеет важное значение для удержания и социальной независимости. Его необходимо начинать с легких слабительных, ректальных свечей и пальцевой стимуляции. При неэффективности рекомендуется трансанальная ирригация, а если она непрактична или неприменима, можно обсудить с пациентом антеградную ирригацию с использованием MACE-стомы (антеградная регулирующая (сдерживающая) клизма по методу Малоне)	3	Сильная
Аугментация мочевого пузыря сегментом кишечника проводится при гиперактивности детрузора и резистентности к консервативной терапии или небольшой вместимости и плохой податливости мочевого пузыря, которая вызывает нарушение функции ВМП и недержание мочи. Риск хирургических и нехирургических осложнений превышает риск повреждения ВМП ± недержания мочи вследствие гиперактивности детрузора	2	Сильная
Пациентам с нейрогенным мочевым пузырем и слабостью сфинктера показаны операции на инфравезикальном отделе. В большинстве случаев их необходимо проводить в комбинации с аугментацией мочевого пузыря	3	Слабая
Создание континентной кожной катетеризируемой стомы показано пациентам, которым трудно выполнять периодическую катетеризацию через уретру	3	Слабая
Детям с нейрогенным мочевым пузырем проводится пожизненное наблюдение. Обследование включает оценку функции почек и мочевого пузыря, а также акцент на сексуальной функции и фертильности по мере того, как дети взрослеют и переходят в подростковый возраст	3	Слабая
ИМВП часто встречаются у детей с нейрогенным мочевым пузырем, однако лечение показано только при симптоматических инфекциях	3	Слабая

3.12. Расширение верхних мочевыводящих путей (обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента или устья мочеточника)

3.12.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

При дилатации ВМП важной клинической проблемой остается определение показаний к лечению. Обструкцией лоханочно-мочеточникового сегмента (ЛМС) называют нарушение оттока мочи из лоханки в проксимальную часть мочеточника с последующим расширением чашечно-лоханочной системы и риском повреждения почки. Это состояние является наиболее частой причиной гидронефроза у новорожденных [690]. Общая частота его развития составляет 1:1500, а соотношение новорожденных мальчиков и девочек – 2:1.

Обструкция устья мочеточника – это обструктивное поражение дистального отдела мочеточника в зоне его входа в мочевой пузырь, часто называемое первичным обструктивным мегауретером. В дифференциальной диагностике гидронефроза у новорожденных мегауретер занимает 2-е место. Это заболевание чаще развивается у мальчиков и обычно выявляется с левой стороны [691]. Диагностировать обструкцию мочевыводящих путей значительно труднее, поскольку невозможно однозначно дифференцировать ее наличие и отсутствие. В настоящее время чаще всего используют следующее определение: обструкция – это любое нарушение оттока мочи, которое без лечения вызовет прогрессирующее поражение почек [692].

3.12.2. Диагностика

Благодаря широкому распространению УЗИ при беременности гидронефроз стали чаще выявлять во внутриутробном периоде [693]. Сложность лечения расширения ВПМ заключается в выборе тактики между наблюдением, лекарственной терапией и хирургическим лечением. Несмотря на большое количество методов диагностики, в настоящее время ни один из них не позволяет точно дифференцировать обструктивное и необструктивное поражение (рис. 8).

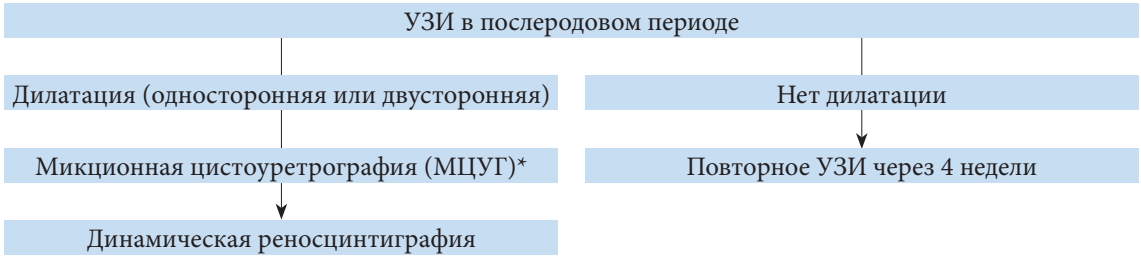


Рис. 8. Диагностический алгоритм при расширении ВМП

** Необходимо обсудить с родителями методы диагностики, включая МЦУГ, поскольку пузырно-мочеточниковый рефлюкс может не иметь клинических проявлений. С другой стороны, частота выявления рефлюкса при выявленном в пренатальном периоде и подтвержденном после рождения гидронефрозе достигает 25% [695].*

3.12.2.1. УЗИ в антенатальном периоде

Обычно УЗИ проводят на 16–18-й неделе беременности с обязательной визуализацией почек, когда почти вся амниотическая жидкость представлена мочой. Наиболее информативным сроком для исследования мочевыводящих путей считают 28 недель беременности. Если выявлено расширение мочевыводящих путей, при УЗИ необходимо оценить:

- сторону поражения, выраженность дилатации, эхогенность почек;
- наличие гидронефроза или гидроуретеронефроза;
- объем мочевого пузыря и его опорожнение;
- пол ребенка;
- объем амниотической жидкости [694].

3.12.2.2. УЗИ в постнатальном периоде

Поскольку у новорожденных транзиторная дегидратация продолжается около 48 часов, УЗИ почек проводят после периода олигурии. При тяжелых поражениях (двусторонняя дилатация, единственная почка, олигогидрамнион) рекомендуется незамедлительно выполнить послеродовое УЗИ [695]. При УЗИ оценивают переднезадний размер лоханки почки, расширение чашечек, размер почек, толщину паренхимы, эхогенность коркового слоя, мочеточники, стенку мочевого пузыря и объем остаточной мочи.

3.12.2.3. Микционная цистоуретрография

У новорожденных с доказанной дилатацией ВМП к первичным или важным сопутствующим факторам относятся:

- ПМР (почти у 25% детей с гидронефрозом [696]);
- клапаны уретры;
- уретероцеле;
- дивертикулы;
- нейрогенный мочевой пузырь.

Методом выбора для первичной диагностики является традиционная микционная цистоуретрография (МЦУГ) [697].

3.12.2.4. Динамическая реносцинтиграфия

Динамическую реносцинтиграфию чаще всего проводят для оценки тяжести и функциональной значимости нарушений оттока мочи. Радиоизотопом выбора является 99mTc-MAG3 (меркаптоацетилтриглицин). Исследование необходимо выполнять в стандартных условиях (гидратация, уретральный катетер) в возрасте от 4 до 6 недель [698]. Перед исследованием рекомендуют принимать жидкость внутрь. За 15 минут до введения радиоизотопа внутривенно обязательно вводят физиологический раствор, вначале со скоростью 15 мл/кг в течение 30 минут, а затем с поддерживающей скоростью 4 мл/кг в час в течение всего исследования [699]. Фуросемид рекомендуется вводить в дозе 1 мг/кг для грудных детей первого года жизни и 0,5 мг/кг для детей в возрасте 1–16 лет до максимальной дозы 40 мг.

3.12.3. Лечение

3.12.3.1. Лечение в антенатальном периоде

Один из важнейших аспектов лечения – проконсультировать родителей. Прогноз при гидронефрозе, даже тяжелом, считается благоприятным. Почка при гидронефрозе может сохранять достаточную функцию в отличие от гипоплазии или дисплазии почки, когда прогноз неблагоприятный. Важно объяснить родителям сроки установления окончательного диагноза и что именно он подразумевает. В некоторых случаях имеются убедительные признаки тяжести поражения, включая выраженное двустороннее расширение, двусторонние признаки гипопластической дисплазии, прогрессирующее двустороннее расширение с олигогидрамнионом и гипоплазию легких. Внутриматочные вмешательства показаны редко, и их следует проводить только в центрах, имеющих достаточный опыт подобных операций [700].

3.12.3.1.1. Антибактериальная профилактика при антенатальном гидронефрозе

Преимущества и недостатки длительной антибактериальной профилактики по сравнению с наблюдением пациентов с антенатальным гидронефрозом остаются противоречивыми. К настоящему времени опубликованы результаты всего двух рандомизированных исследований, одно из которых было пилотным [701], а для другого доступен только тезис к конгрессу [702]. В обеих публикациях представлены неполные данные и результаты.

Рабочая группа ЕАУ по детской урологии провела систематический обзор, в котором проанализирована литература с 1980 г. [703]. Ниже представлены основные результаты.

Вследствие неоднородности опубликованных данных невозможно прийти к убедительным выводам о преимуществе длительной антибактериальной профилактики перед наблюдением у детей с антенатальным гидронефрозом. По данным первого рандомизированного проспективного продольного исследования [701], женский пол, сохранение крайней плоти, отсутствие длительной антибактериальной профилактики, гидронефроз высокой степени, гидроуретеронефроз и ПМР являются независимыми прогностическими факторами развития ИМВП. Второе рандомизированное исследование, включенное в систематический обзор, опубликовано только в виде тезиса, и в нем представлены ограниченные данные [702]. В нем преимущественно оценивали пациентов с антенатальным гидронефрозом и ПМР, и авторы не описывают положительного влияния длительной антибактериальной профилактики на частоту ИМВП, хотя в работе не представлены подробные характеристики исследуемой популяции.

Основные результаты систематического обзора заключаются в том, что эффективность длительной антибактериальной профилактики по сравнению с наблюдением у детей с антенатальным гидронефрозом в снижении частоты ИМВП не доказана. Вследствие низкого качества данных нельзя установить, у кого выше риск развития ИМВП – у мальчиков или у девочек, или оценить влияние наличия или отсутствия ПМР на частоту ИМВП. Корреляция между степенью ПМР и ИМВП

не установлена. Риск развития ИМВП выше у мальчиков грудного возраста, которым не проводилось обрезание, и детей грудного возраста с гидронефрозом высокой степени и гидроуретеронефрозом.

Авторы систематического обзора хотели определить наиболее эффективный режим профилактики и проанализировать данные по нежелательным явлениям, но из-за неоднородности данных их нельзя статистически обработать. Чаще всего у детей грудного возраста с антенатальным гидронефрозом используют ТМП, но только в одном исследовании представлена информация по побочным эффектам [701].

В заключение, на основании доступных данных преимущества и недостатки длительной антибактериальной профилактики у детей с антенатальным гидронефрозом не определены. Риск развития ИМВП выше у детей грудного возраста с гидронефрозом высокой степени и гидроуретеронефрозом и детей, которым не проводилось обрезание. Длительная антибактериальная профилактика показана в подгруппе детей высокого риска.

3.12.3.2. Обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента

Важнее всего принимать решение на основании повторных исследований, используя одну и ту же технику в одном и том же учреждении при стандартизованных условиях.

При обструкции, сопровождающейся клиническими проявлениями (рецидивирующая боль в боку, ИМВП), необходима хирургическая коррекция с выполнением пиелопластики в соответствии со стандартизованной открытой методикой Hynes и Anderson [704]. В опытных руках лапароскопические, ретроперитонеоскопические или робот-ассистированные операции обладают сопоставимой эффективностью со стандартной открытой операцией. При бессимптомном течении методом выбора является динамическое наблюдение.

Показания к хирургическому лечению включают нарушение раздельной функции почек (до уровня < 40%), снижение раздельной функции почек на более чем 10% при динамическом наблюдении, увеличение переднезаднего диаметра на УЗИ и дилатацию III и IV степени, согласно определению Общества фетальной урологии [496].

К хорошо установленным преимуществам стандартной лапароскопии над открытой хирургией относят уменьшение длительности госпитализации, косметический эффект, более низкую интенсивность боли в послеоперационном периоде и раннее восстановление [705, 706]. В метаанализе у детей показано, что лапароскопическая пиелопластика связана с более низкой длительностью госпитализации и частотой осложнений, но большим временем операции по сравнению с открытой пиелопластикой. Кроме того, эффективность обоих методов была сопоставимой [707]. Робот-ассистированная пиелопластика обладает всеми преимуществами лапароскопии, но также дает маневренность, качество визуализации, легкость в наложении швов и повышенную эргономику, ценой более высоких расходов [708, 709]. Хотя в литературе не показано очевидных преимуществ малоинвазивных вмешательств у детей очень раннего возраста, в настоящее время недостаточно данных, чтобы определить возрастной порог.

3.12.3.3. Мегауретер

В отношении вариантов лечения вторичного мегауретера см. раздел 3.13.3 «Пузырно-мочеточниковый рефлюкс».

3.12.3.3.1. Консервативное лечение

Если при функциональном исследовании выявлен и подтвержден нормальный отток мочи по ВМП, оптимальным вариантом считается консервативное лечение. В течение первого года жизни рекомендуется проводить профилактику ИМВП низкими дозами антибиотиков, хотя не проводилось проспективных рандомизированных исследований этой схемы лечения [710]. Учитывая, что частота самостоятельной ремиссии первичного мегауретера составляет около 85%, хирургическое лечение не рекомендуется, за исключением случаев с рецидивирующими ИМВП, ухудшением раздельной функции почек и выраженной обструкцией [711].

3.12.3.3.2. Хирургическое лечение

Хирургическое лечение показано при наличии симптоматики и при снижении функции почки и нарастании гидроуретеронефроза во время динамического наблюдения [712]. По данным литературы, вмешательство чаще проводится при диаметре мочеточника > 10–15 мм [713].

Операции на мочеточнике осуществляют внутрипузырным, внепузырным либо комбинированным доступом. Выпрямление мочеточника необходимо проводить без деваскуляризации. Су-

жение мочеточника приводит к увеличению притока мочи в мочевой пузырь. Мочеточник следует сужать до диаметра, обеспечивающего нормальный поток, без потери антирефлюксных свойств. Существует несколько методик реимплантации, например черепицеобразное наложение или пластика с иссечением [714]. В некоторых клиниках проводится стентирование, однако в литературе нет отдаленных результатов, и не проводилось рандомизированных проспективных исследований для подтверждения эффективности данного метода.

3.12.4. Выводы

Стандартное применение УЗИ в перинатальном периоде позволяет чаще диагностировать гидронефроз, связанный с обструкцией ЛМС или устья мочеточника. Диагностика обструкции, сопровождающейся риском ухудшения функции почек и требующей хирургической реконструкции, возможна только при тщательном и неоднократном обследовании в послеродовом периоде. Хирургические методы лечения четко стандартизованы и имеют хорошие клинические результаты.

3.12.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по обструкции лоханочно-мочеточникового сегмента и устья мочеточника

Резюме по данным литературы	УД
В настоящее время в большинстве случаев гидронефроз выявляется антенатально при УЗИ матери	2
Основной причиной гидронефроза является обструкция ЛМС (40%)	1
Авторы систематического обзора не смогли установить преимущества и недостатки длительной антибактериальной профилактики у детей с антенатальным гидронефрозом	1b
У детей с антенатальным гидронефрозом сохранение крайней плоти (УД: 1a), гидронефроз высокой степени (УД: 2) и гидроуретеронефроз (УД: 1b) повышают риск развития ИМВП	2

Рекомендации	**УД**	**СР**
Обследование в постнатальном периоде включает повторное УЗИ с выполнением динамической реносцинтиграфии и в некоторых случаях МЦУГ	2	Сильная
Длительная антибактериальная профилактика показана детям с антенатальным гидронефрозом и высоким риском развития ИМВП (сохранение крайней плоти, наличие гидроуретеронефроза или гидронефроза высокой степени)	2	Слабая
Решение о хирургическом лечении принимается с учетом динамики гидронефроза и нарушения функции почки	2	Слабая
Показания к хирургическому лечению включают нарушение раздельной функции почек (до уровня < 40%), снижение раздельной функции почек на более чем 10% при динамическом наблюдении, увеличение переднезаднего диаметра на УЗИ и дилатацию III и IV степени, согласно определению Общества фетальной урологии	2	Слабая
При клиническом или инструментальном подтверждении обструкции ЛМС и нарушении или снижении функции почки показана пиелопластика	2	Слабая
Хирургическое лечение не является стандартным методом лечения первичного мегауретера, поскольку в большинстве случаев оно не требуется (показатели ремиссии достигают 85%)	2	Сильная

3.13. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс

Отсутствие рандомизированных исследований ограничивает силу рекомендаций по лечению ПМР. В литературе по-прежнему мало данных по ПМР, и они, как правило, имеют низкий уровень доказательности. Большинство исследований проводились ретроспективно и включали различные группы больных с плохой стратификацией. Также следует отметить высокий риск неправильного представления результатов из-за объединения при систематическом поиске различных типов исследований. В связи с этим по ПМР не представляется возможным дать рекомендации, основанные на исследованиях высокого качества. Авторы провели анализ опубликованной литературы, но в отсутствие убедительных данных рекомендации основаны на мнении группы экспертов.

Цель настоящих рекомендаций – обеспечить практический подход к лечению ПМР на основании анализа риска и определить показания для диагностики и лечения. Рабочая группа постаралась суммировать большинство из возможных клинических сценариев в одной таблице, которая

сама по себе достаточно трудна для интерпретации. Рабочая группа убеждена в том, что при создании простых и практичных рекомендаций можно недооценить сложность ПМР в качестве симптома различных нарушений [715].

3.13.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

ПМР представляет собой анатомическое и/или функциональное нарушение с такими потенциально серьезными осложнениями, как сморщивание почки, артериальная гипертензия и почечная недостаточность. К счастью, при диагностике ПМР имеет различные степени тяжести, и у большей части пациентов сморщивание почки не развивается, и, возможно, им не потребуются какие-либо хирургические вмешательства [716]. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс – урологическая патология, встречающаяся у детей с частотой около 1%.

Основная цель лечения – сохранение почечной функции с минимизацией риска пиелонефрита. Определяя и анализируя факторы риска каждого пациента (возраст, пол, степень рефлюкса, дисфункция НМП, анатомические изменения и состояние почки), можно выявить пациентов, имеющих потенциальный риск развития ИМВП и сморщивания почки. Сохраняются противоречия относительно оптимального подхода ПМР, особенно в выборе методов диагностики, лечения (медикаментозное, эндоскопическое или открытое) и времени лечения.

У многих пациентов отсутствует симптоматика, а инвазивные диагностические исследования проводятся только по клиническим показаниям, сложно установить точную распространенность ПМР. Его частота у клинически здоровых детей составляет 0,4–1,8% [717]. У детей грудного возраста с гидронефрозом, антенатально диагностированным на УЗИ, которым проводят скрининг, частота ПМР составляет 16,2% (7–35%) [718]. У сибсов детей с ПМР риск его выявления равняется 27,4% (3–51%), в то время как у потомков родителей с ПМР частота его выше и достигает 35,7% (21,2–61,4%) [718].

У потомков и сибсов обычно выявляются легкие степени рефлюкса [718], с более ранним спонтанным разрешением [719]. При определении ПМР у потомков с ИМВП он, как правило, имеет высокую степень и часто сочетается с рефлюкс-нефропатией, особенно у детей мужского пола и высокой степенью ПМР у родителя [720].

Частота ПМР еще выше у детей с ИМВП (30–50%, в зависимости от возраста). В связи с анатомическими особенностями ИМВП чаще встречаются у девочек, чем у мальчиков. Среди всех детей с ИМВП ПМР чаще диагностируется у мальчиков – 29% по сравнению с 14% у девочек. У мальчиков также имеется тенденция к выявлению более высокой степени ПМР в раннем возрасте, хотя рефлюкс у них, как правило, разрешается самостоятельно [721–724].

Существует четкая связь между дисфункцией НМП и ПМР [372]. Дисфункция НМП включает наличие симптомов нарушенного мочеиспускания, таких как ургентность, императивное недержание мочи, слабая струя мочи, прерывистость струи, учащенное мочеиспускание и ИМВП, которые свидетельствуют о нарушении функции накопления и/или опорожнения и могут сопровождаться нарушением функции кишечника [372]. В ряде исследований описано, что частота ПМР у детей с дисфункцией НМП составляет 40–60% [725]. В недавно опубликованном шведском исследовании рефлюкса было показано, что дисфункция НМП встречается у 34% пациентов, из которых у 9% выявлен изолированный ГАМП, а у 24% – нарушения фазы опорожнения [726].

Самостоятельное разрешение ПМР зависит от возраста при диагностике, пола, степени, стороны поражения, клинической картины и анатомии [719] и чаще встречается при выявлении ПМР в возрасте до года, низкой степени рефлюкса (I–III) и отсутствии клиники при диагностированном антенатально гидронефрозе или наличии рефлюкса у сибсов. При высокой степени врожденного рефлюкса наблюдается высокая частота самостоятельного разрешения ПМР в течение первых лет жизни. По данным ряда скандинавских исследований, частота разрешения ПМР высокой степени составляет > 25%, что превышает показатели для ПМР, выявленного после грудного возраста [726–728].

Неблагоприятные прогностические факторы для самостоятельного разрешения ПМР включают деформации коркового вещества, дисфункцию мочевого пузыря и прорывную фебрильную ИМВП [729–731].

ПМР с дилатацией мочевыводящих путей повышает риск развития острого пиелонефрита и последующего сморщивания почки. При отсутствии правильного лечения рецидивирующая ИМВП оказывает отрицательное влияние на соматический рост и общее самочувствие детей с ПМР. Примерно у 10–40% детей с симптоматическим ПМР определяется сморщивание почки, что связано с врожденной дисплазией и/или с приобретенным постинфекционным поражением, и это может негативно сказываться на соматическом росте и общем самочувствии [732–734].

В различных группах пациентов частота нефросклероза варьирует. При выявлении более высокой степени ПМР чаще диагностируется и сморщивание почки. В группе детей с антенатально диагностированным гидронефрозом сморщивание почки развивается примерно у 10% пациентов [735–740], а у пациентов с дисфункцией НМП этот показатель может достигать 30% [508, 734, 741]. Сморщивание почки может нарушать ее рост и функцию, а двусторонний нефросклероз повышает риск развития почечной недостаточности. Рефлюкс-нефропатия является самой частой причиной артериальной гипертензии в детском возрасте. В исследованиях с динамическим наблюдением показано, что примерно у 10–20% детей с рефлюкс-нефропатией развивается артериальная гипертензия или терминальная стадия хронической почечной недостаточности [742].

3.13.2. Диагностика

Цель обследования – оценить общее состояние здоровья и развития ребенка, наличие ИМВП, ПМР, состояние почки и функцию НМП. Базовое обследование включает подробный сбор анамнеза (в том числе семейного и скрининг на дисфункцию НМП), физикальное исследование (включая измерение артериального давления), общий анализ мочи (на предмет протеинурии), посев мочи и уровень креатинина крови у пациентов с двусторонними изменениями паренхимы почек.

Стандартные методы визуализации включают УЗИ почек и мочевого пузыря, МЦУГ и радиоизотопные исследования. МЦУГ является критерием стандарта диагностики ПМР, особенно при первичном обследовании. Этот метод позволяет получить точную анатомическую детализацию и установить степень ПМР [743]. В 1985 г. Международный комитет по изучению рефлюкса предложил стандартную систему классификации ПМР [744, 745] (табл. 7). Балльная система объединяет две ранее использовавшиеся классификации и основана на степени ретроградного заполнения и дилатации мочеточника, почечной лоханки и чашек при МЦУГ [745].

Радиоизотопные исследования для диагностики ПМР имеют значительно более низкую лучевую нагрузку, чем МЦУГ, хотя уступают цистографии по анатомической детализации [746]. В последних исследованиях по альтернативным методам визуализации для определения ПМР показаны хорошие результаты микционного УЗИ и магнитно-резонансной МЦУГ [747–749]. Микционная уросонография с внутрипузырным контрастным усилением обладает высокой чувствительностью и дает сопоставимые результаты со стандартной МЦУГ, позволяя избежать лучевой нагрузки [750, 751]. Несмотря на беспокойство относительно ионизирующего облучения и инвазивности, традиционная МЦУГ по-прежнему остается золотым стандартом, поскольку позволяет точнее определить степень ПМР (в одной или удвоенной почке) и оценить конфигурацию мочевого пузыря и уретры.

Таблица 7. Балльная система классификации ПМР по данным МЦУГ, предложенная Международным комитетом по изучению рефлюкса [752]

Степень I	Рефлюкс не достигает почечной лоханки; различная степень расширения мочеточника
Степень II	Рефлюкс достигает почечной лоханки; нет расширения чашечно-лоханочной системы; нормальные форниксы
Степень III	Небольшое или умеренное расширение мочеточника, с изгибом или без; умеренное расширение чашечно-лоханочной системы; нормальные или минимально деформированные форниксы
Степень IV	Умеренное расширение мочеточника с изгибом или без; умеренное расширение чашечно-лоханочной системы; сглаживание форниксов, но вдавления сосочков сохранены
Степень V	Сильное расширение и изгиб мочеточника, выраженное расширение чашечно-лоханочной системы; вдавления сосочков не визуализируются; интрапаренхиматозный рефлюкс

DMSA считается оптимальным радиоизотопом для визуализации коркового слоя и определения дифференциальной функции почек. DMSA захватывается эпителием проксимальных канальцев, поэтому она служит хорошим индикатором функционирующей паренхимы почки. В зонах острого воспаления или склерозирования захват DMSA снижен, и они выглядят как холодные пятна, поэтому нефросцинтиграфию с DMSA проводят для выявления и наблюдения за сморщиванием почки. Данные исходного сканирования используют для сравнения с последующими исследованиями во время динамического наблюдения [753]. Реносцинтиграфию с DMSA можно использовать как метод диагностики во время предполагаемой атаки острого пиелонефрита [754]. Дети с нормальным накоплением DMSA во время острой ИМВП имеют низкий риск повреждения почки [754, 755].

Видеоуродинамические исследования имеют значение только у пациентов с подозрением на вторичный рефлюкс, например при spina bifida, а также у мальчиков с подозрением на клапаны задней уретры по данным МЦУГ. При наличии симптомов нарушенного мочеиспускания диагностику и динамическое наблюдение можно полностью провести с помощью неинвазивных методов (дневников мочеиспускания, УЗИ, урофлоуметрии) [372]. Цистоскопия имеет ограниченную роль в диагностике ПМР, кроме оценки инфравезикальной обструкции или аномалий мочеточника, которые могут повлиять на лечение.

3.13.2.1. Дети с антенатально диагностированным гидронефрозом

УЗИ почек и мочевого пузыря – первый стандартный метод обследования детей с антенатально выявленным гидронефрозом. Он неинвазивен, дает достоверную информацию о структуре, размере почки, утолщении паренхимы и расширении чашечно-лоханочной системы [756, 757].

УЗИ необходимо выполнять в конце первой недели жизни в связи с ранней олигурией у новорожденных. Важно оценить состояние мочевого пузыря, а также почек. Определение степени дилатации чашечно-лоханочной системы на УЗИ при наполненном и пустом мочевом пузыре дает ценную информацию по наличию ПМР. Утолщение стенки мочевого пузыря и его конфигурация могут косвенно свидетельствовать о дисфункции НМП и рефлюксе. Отсутствие гидронефроза на УЗИ после рождения исключает значимую обструкцию; тем не менее это не исключает ПМР.

Тщательное выполнение УЗИ в динамике позволяет избежать проведения инвазивных методов исследования и лучевой нагрузки. Первые два исследования в течение 1–2 месяцев после рождения обладают высокой точностью в диагностике патологии почки. У новорожденных при отсутствии изменений на двух последовательных УЗИ редко определяется ПМР, а при выявлении он обычно имеет низкую степень [735, 758]. Степень гидронефроза не считается достоверным показателем ПМР даже при том, что изменения коркового слоя почки чаще встречаются при высокой степени гидронефроза [718]. Изменения коркового слоя на УЗИ (истончение и неровность контура, наряду с повышенной эхогенностью) требуют проведения МЦУГ для выявления ПМР [718]. Сканирование с DMSA позволяет количественно измерить степень изменений коркового слоя почки в случае их обнаружения на УЗИ и обладает более высокой достоверностью.

МЦУГ рекомендуется выполнять пациентам, у которых на УЗИ определяется двусторонний гидронефроз высокой степени, удвоение почек, уретероцеле, дилатация мочеточника и патология мочевого пузыря, поскольку вероятность наличия ПМР в такой ситуации намного выше. В других случаях МЦУГ для выявления рефлюкса используют по выбору [718, 737, 759–761].

Если у детей, у которых антенатально диагностирован гидронефроз, появляется симптоматика с развитием ИМВП, необходимо рассматривать проведение МЦУГ для дальнейшего обследования [760]. В случае тяжелого гидронефроза или сохранения и прогрессирования гидронефроза показано дальнейшее обследование для исключения обструкции.

3.13.2.2. Сибсы и потомки пациентов с пузырно-мочеточниковым рефлюксом

Вопрос скрининга сибсов и потомков при отсутствии у них симптоматики остается противоречивым. Некоторые авторы считают, что раннее выявление детей с ПМР позволяет предотвратить эпизоды ИМВП и сморщивание почки, другие же полагают, что скрининг бессимптомных детей, вероятно, приведет к значительному перелечиванию клинически незначимого ПМР. В скрининговой популяции распространенность ПМР составила 27,4% у сибсов и 35,7% у потомков пациентов [752]. Общая установленная частота изменений коркового слоя почки составляет 19,3% (11–54%), а в смешанной когорте сибсов с клиническими проявлениями и без них этот показатель равен 27,8%. У бессимптомных сибсов частота поражения почки составляет 14,4% (0–100%). Вероятно, что для профилактики дальнейшего повреждения почки ранний скрининг с последующей ранней диагностикой и лечением эффективнее позднего [718, 720, 762, 763]. Отсутствие рандомизированных клинических исследований по скринингу пациентов с оценкой клинических результатов не позволяет дать клинические рекомендации, основанные на доказательствах.

3.13.2.3. Рекомендации по скринингу детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом

Рекомендации	**СР**
Необходимо проинформировать родителей детей с ПМР о том, что у сибсов и потомков высокая встречаемость ПМР	Сильная
Для скрининга сибсов проводится УЗИ почек	Сильная
При определении на УЗИ сморщивания почки или наличии в анамнезе ИМВП рекомендуется проведение МЦУГ	Слабая
У старших детей, приученных к пользованию туалетом, скрининг ПМР не имеет дополнительной ценности	Слабая

3.13.2.4. Дети с инфекцией мочевыводящих путей, сопровождающейся лихорадкой

Выполнение МЦУГ в возрасте до двух лет после первой подтвержденной ИМВП, сопровождающейся лихорадкой, считается самым безопасным подходом, поскольку не существует достоверных критериев для отбора пациентов на диагностику рефлюкса. У детей с инфекцией, сопровождающейся лихорадкой, и изменениями на УЗИ почек выше риск развития сморщивания почки, и у них необходимо исключать ПМР [764]. При выявлении рефлюкса необходимо проводить сканирование с DMSA.

Также возможен альтернативный подход «вверх дном», описанный в нескольких опубликованных исследованиях. При ИМВП, сопровождающейся лихорадкой, для диагностики пиелонефрита вначале выполняют сканирование с DMSA, а затем, при выявлении изменений почки, – МЦУГ. Не выполнив МЦУГ при отсутствии патологии на нефросцинтиграфии, можно пропустить ПМР у 5–27% пациентов, но в этих случаях он будет, по-видимому, менее значимым. С другой стороны, нормальные данные нефросцинтиграфии позволяют избежать ненужной лучевой нагрузки более чем у 50% обследованных детей [365, 765–767].

3.13.2.5. Дети с дисфункцией нижних мочевыводящих путей и пузырно-мочеточниковым рефлюксом

При лечении детей с ПМР важное значение имеет диагностика дисфункции мочевыводящих путей. Считается, что рефлюкс с дисфункцией НМП разрешается быстрее после ее коррекции и что у детей с дисфункцией НМП выше риск развития ИМВП и сморщивания почки [724, 768]. У любого пациента с ПМР необходимо проводить обследование для исключения сопутствующей дисфункции НМП. При наличии симптомов, свидетельствующих о дисфункции НМП (ургентность, недержание мочи, запоры или движения, способствующие удержанию мочи), точная диагностика основана на тщательном сборе анамнеза и обследовании, включающем дневники мочеиспускания, урофлоуметрию и определение объема остаточной мочи.

У детей, обученных туалету, наличие сопутствующей дисфункции НМП повышает риск развития рецидивирующих ИМВП по сравнению с изолированным ПМР [769].

Если ПМР сочетается с дисфункцией НМП, он обычно имеет низкую степень, без изменений на УЗИ, в связи с чем не всем детям с дисфункцией НМП показана МЦУГ. Расширенное обследование необходимо детям с наличием в анамнезе ИМВП, сопровождающейся лихорадкой. Учитывая риск сочетания дисфункции НМП и ПМР, целесообразно при обследовании использовать методы, которые позволяют диагностировать обе патологии, например видеоуродинамическое исследование. Всем пациентам с дисфункцией НМП и наличием в анамнезе ИМВП, сопровождающейся лихорадкой, показано выполнение видеоуродинамического исследования. Кроме того, уродинамическое исследование проводится при неэффективности стандартной терапии дисфункции НМП. В настоящее время настоятельно рекомендуется выполнять уродинамическое исследование в комбинации с МЦУГ.

3.13.3. Лечение

Существуют два основных подхода к лечению: консервативный и хирургический.

3.13.3.1. Консервативная терапия

Цель консервативного лечения – предотвратить развитие ИМВП с лихорадкой. Оно основано на понимании того, что:

- ПМР может со временем разрешаться самостоятельно, преимущественно у молодых пациентов с низкой степенью рефлюкса. В течение 4–5 лет наблюдения показатели разрешения ПМР составляют около 80% при I–II степени и 30–50% при III–V степени. При двустороннем ПМР высокой степени самостоятельное разрешение наблюдается редко [770];
- ПМР не повреждает почку при отсутствии инфекции и нормальной функции мочевыводящих путей;
- не получено данных о том, что небольшие очаги сморщивания могут вызывать гипертензию, почечную недостаточность или проблемы при беременности. Эти осложнения возможны только при двустороннем ПМР тяжелой степени;
- консервативный подход включает динамическое наблюдение, интермиттирующую или длительную профилактику антибиотиками и программу реабилитации мочевого пузыря у пациентов с дисфункцией НМП [508, 768, 771–773];
- выполнение обрезания в раннем грудном возрасте можно рассматривать как часть консервативного лечения, поскольку оно значительно снижает риск развития инфекции [774].

3.13.3.1.1. Наблюдение

Консервативное лечение пациентов включает регулярное наблюдение с выполнением радиографических исследований (МЦУГ, радиоизотопной цистографии, сканирования с DMSA) для оценки рефлюкса и состояния почек. При манифестации инфекции, сопровождающейся лихорадкой, на фоне антибактериальной профилактики необходимо прекращать консервативную терапию и выполнять хирургическое лечение.

3.13.3.1.2. Длительная антибактериальная профилактика

ПМР повышает риск ИМВП и сморщивания почки, особенно если он сочетается с дисфункцией НМП. В различных проспективных исследованиях оценивали роль длительной антибактериальной профилактики в предотвращении рецидива ИМВП и сморщивания почки.

Очевидно, что не всем детям с ПМР требуется антибактериальная профилактика [775–777]. В литературе показана минимальная эффективность профилактики или ее отсутствие при ПМР низкой степени. Антибактериальная профилактика позволяет снизить риск рецидива ИМВП при ПМР III–IV степени, но ее протективное влияние на повреждение почки не доказано. Профилактика выглядит более эффективной у детей, обученных туалету, и детей с дисфункцией НМП [398–401, 777, 778]. В самом крупном рандомизированном плацебоконтролируемом двойном слепом исследовании RIVUR, включавшем 607 детей в возрасте 2–72 месяцев с ПМР I–IV степени, показано, что профилактика снижает риск рецидива ИМВП на 50% ценой роста антибактериальной устойчивости, но не влияет на сморщивание почки и его последствия (артериальная гипертензия и почечная недостаточность). При ПМР III–IV степени или отсутствии дисфункции НМП эффективность антибактериальной профилактики минимальна [403, 779–781]. При дополнительном обзоре базы RIVUR выделена группа высокого риска (мальчики, которым не выполнялось обрезание, наличие дисфункции мочевого пузыря и кишечника и ПМР высокой степени), в которой антибактериальная профилактика наиболее эффективна. По этой причине в данной группе пациентов рекомендуется селективная профилактика [782].

Что на самом деле трудно и рискованно, это выявить группу пациентов, которым антибактериальная профилактика не нужна. Безопасным подходом будет ее проведение в большинстве случаев. На принятие решения влияет наличие таких факторов риска для ИМВП, как молодой возраст, высокая степень ПМР, умение ребенка пользоваться туалетом, симптомы нарушенного мочеиспускания, женский пол и проведение/отсутствие обрезания. Хотя в настоящий момент в литературе нет какой-либо достоверной информации о продолжительности антибактериальной профилактики у пациентов с рефлюксом, целесообразно проводить ее до тех пор, пока дети не будут приучены к пользованию туалетом и у врача не появится уверенности в отсутствии дисфункции НМП. Антибактериальная профилактика обязательно проводится пациентам с дисфункцией НМП и рефлюксом. После прекращения антибактериальной профилактики требуется динамическое наблюдение. Кроме того, схема наблюдения и решение о выполнении антирефлюксных операций или прекращении антибактериальной профилактики зависят от персональных предпочтений или отношения к этому ребенка и родителей. Настоятельно рекомендуется подробно обсуждать с семьей преимущества и недостатки профилактики.

3.13.3.2. Хирургическое лечение

Хирургическое лечение включает эндоскопическое введение склерозирующих препаратов и реимплантацию мочеточника.

3.13.3.2.1. Субуретеральное введение объемообразующих веществ

С появлением биосовместимых веществ субуретеральное введение объемообразующих веществ стало альтернативой длительной антибиотикопрофилактике и открытым операциям в лечении ПМР у детей. При цистоскопии объемообразующие вещества вводятся под интрамуральную часть мочеточника в подслизистый слой. Вводимые вещества поднимают устье мочеточника и его дистальный отдел, что повышает сопротивление. Это приводит к сужению просвета и предотвращению рефлюкса мочи, при этом сохраняется ее антеградный ток.

За последние два десятилетия применялись несколько типов объемообразующих веществ, включая политетрафторэтилен (ПТФЭ или тефлон), коллаген, аутологичный жир, полидиметилсилоксазин, силикон, хондроциты, раствор декстраномера/гиалуроновой кислоты (Deflux, Dexel) и, совсем недавно, гидрогель из сополимера полиалкоголя полиакрилата (Vantris) [783, 784].

Хотя самые высокие результаты показаны для ПТФЭ [785], он не одобрен для использования у детей из-за беспокойства относительно миграции частиц [786]. Хотя все эти вещества биоло-

гически совместимы, такие материалы, как коллаген и хондроциты, не дают хороших результатов. В 2001 г. Федеральная служба по надзору за качеством продуктов и лекарств (FDA) одобрила декстраномер/гиалуроновую кислоту (Deflux) для лечения ПМР у детей. Первые клинические исследования показали эффективность данного метода в лечении детей с рефлюксом [787], однако в исследованиях с длительным наблюдением наблюдалась высокая частота рецидивов, которая может достигать 20% в течение двух лет [777].

В метаанализе [788], включавшем 5527 пациентов и 8101 почечную единицу, частота разрешения рефлюкса (по мочеточнику) после однократного введения при степени I–II составила 78,5%, при степени III – 72%, при степени IV – 63%, а при степени V – 51%. При неэффективности первой инъекции второе введение дает положительный результат в 68% случаев, а третье – в 34%. Комбинированная эффективность при одном и более введении составляет 85%. Показатели статистически значимо ниже при удвоении почки (50%) по сравнению с неудвоенной почкой (73%) и нейрогенным (62%) по сравнению с нормальным мочевым пузырем (74%).

В отдаленные сроки после эндоскопической коррекции рефлюкса может развиваться обструкция на уровне устья мочеточника. Риск поздней обструкции повышен при ПМР высокой степени и расширении мочеточника. Она встречается статистически значимо чаще при использовании в качестве объемообразующего вещества сополимера полиалкоголя полиакрилата [789–791].

Клиническое подтверждение эффективности антирефлюксных эндоскопических вмешательств затруднено отсутствием методологически правильно проведенных исследований. В последних опубликованных проспективных рандомизированных исследованиях, в которых сравнивали три группы (I – эндоскопическое введение; II – антибактериальная профилактика; III – наблюдение без профилактики), включавших 203 пациента в возрасте 1–2 лет с ПМР III/IV степени, через два года наблюдения показатели разрешения рефлюкса были выше в группе эндоскопии (71%) по сравнению с 39 и 47% в группах II и III соответственно. Частота рецидивов через два года после эндоскопического лечения составила 20%. Фебрильная ИМВП и сморщивание почки чаще отмечались в группе наблюдения, у 57 и 11% пациентов соответственно. Частота образования новых рубцов в почке была выше в группе эндоскопического лечения (7%) по сравнению с группой антибактериальной профилактики (0%) [792]. Для подтверждения этих данных необходимы исследования с более длительным периодом наблюдения.

3.13.3.2.2. Открытые хирургические вмешательства

Для хирургической коррекции рефлюкса предложен ряд внутри- и внепузырных техник. Хотя каждый метод имеет свои преимущества и осложнения, все они основаны на общем принципе удлинения интрамуральной части мочеточника путем его имплантации под слизистую оболочку мочевого пузыря. Показано, что все эти методы безопасны и редко сопровождаются осложнениями, а их эффективность очень высока (92–98%) [793].

В настоящее время наиболее широко применяемый и обоснованный метод – перекрестная реимплантация треугольника Льето, описанная Коэном [791]. Основной проблемой данной операции является сложность эндоскопического осмотра мочеточника, если это необходимо в старшем возрасте. Альтернативы данному методу – супрахиатальная реимплантация (операция Политано–Лидбеттера) и инфрахиатальная реимплантация (Гленна–Андерсона). Если планируется внепузырная реимплантация (операция Лиха–Грегуара), вначале следует провести цистоскопию для оценки состояния слизистой пузыря и расположения и конфигурации устьев мочеточников. При двустороннем рефлюксе можно проводить интрапузырные антирефлюксные операции, поскольку одновременная двусторонняя коррекция рефлюкса внепузырным доступом сопровождается повышенным риском развития транзиторной задержки мочи в послеоперационном периоде [794]. В целом все хирургические вмешательства имеют очень высокую и сопоставимую эффективность в коррекции ПМР.

3.13.3.2.3. Лапароскопическая и робот-ассистированная коррекция рефлюкса

Опубликовано большое число серий случаев, в которых показана эффективность трансперитонеальной внепузырной и пневмовезикоскопической внутрипузырной реимплантации мочеточника. Робот-ассистированным методом можно выполнить различные варианты реимплантации, но чаще всего используется внепузырный доступ. Хотя в первых публикациях показаны сравнимые с открытой операцией результаты разрешения рефлюкса, в метаанализе результатов робот-ассистированной реимплантации мочеточника (RALUR) показано, что они широко варьируют и в среднем ниже. После робот-ассистированной операции выше время операции, расходы и послеоперационные осложнения, требующие повторных вмешательств, несмотря на более низкие показатели боли в послеоперационном периоде и длительность госпитализации [795–798].

Лапароскопическая или робот-ассистированная пластика более инвазивны по сравнению с эндоскопической коррекцией, и их преимущества над открытой операцией по-прежнему оспариваются. По этой причине в настоящее время нельзя рекомендовать лапароскопический доступ в качестве стандартного метода. Его можно предлагать в качестве альтернативы родителям в центрах с достаточным опытом выполнения таких операций [774, 799–807].

3.13.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению пузырно-мочеточникового рефлюкса в детском возрасте

Резюме по данным литературы
Пока не получено данных по эффективности коррекции сохраняющегося ПМР низкой степени (I–III) при отсутствии симптомов и изменений в почках
Необходимо оспаривать традиционную стратегию лечения (медикаментозная терапия после постановки диагноза с переходом к хирургическому лечению при манифестации инфекции или формировании новых рубцов), поскольку лечение должно определяться с учетом группы риска
Хирургическая коррекция проводится пациентам с сохраняющимся ПМР высокой степени (IV–V), если им необходимо лечение. Не достигнуто консенсуса относительно времени проведения и вида хирургической коррекции. При ПМР низкой степени эндоскопическая коррекция дает хорошие результаты, но при высокой степени рефлюкса она уступает по эффективности открытой операции
Выбор лечения определяется наличием сморщивания почки, течением заболевания, степенью рефлюкса, функцией почки на стороне поражения, двусторонним поражением, функцией мочевого пузыря, сочетанными аномалиями мочевыводящих путей, возрастом, согласием и пожеланиями родителей. Факторы риска возможного повреждения почки включают фебрильную ИМВП, высокую степень рефлюкса, двустороннее поражение и изменения коркового вещества. Дополнительным фактором риска является наличие дисфункции НМП

Рекомендации	**СР**
Вне зависимости от степени рефлюкса или наличия сморщивания почки всем детям, которым диагноз поставлен в течение первого года после рождения, вначале проводится длительная антибактериальная терапия	Слабая
При прорывной ИМВП, сопровождающейся лихорадкой, рекомендуется незамедлительно переходить на парентеральное введение антибиотиков	Сильная
При частых прорывах инфекции необходимо предлагать радикальное или эндоскопическое лечение	Слабая
Пациентам с сохраняющимся ПМР высокой степени показано открытое хирургическое вмешательство, а при ПМР низкой степени – эндоскопическая коррекция	Сильная
Всем детям с развитием клинической картины в возрасте 1–5 лет в качестве первой линии необходимо проводить консервативную терапию	Сильная
Хирургическое лечение показано детям старше года при высокой степени рефлюкса или изменениях паренхимы почки	Слабая
При низкой степени рефлюкса и отсутствии клинических симптомов одним из вариантов является тщательное наблюдение без антибактериальной профилактики	Сильная
Всем детям после приучения к пользованию туалетом необходимо проводить тщательное обследование на наличие дисфункции НМП, и при выявлении лечение всегда следует начинать с ее коррекции	Сильная
Если родители предпочитают консервативному лечению радикальное, следует предлагать хирургическую коррекцию	Сильная
Выбор лечения определяется: • наличием сморщивания почки; • течением заболевания; • степенью рефлюкса; • функцией почки на стороне поражения; • двусторонним поражением; • функцией мочевого пузыря; • сочетанными аномалиями мочевыводящих путей; • возрастом и полом; • согласием; • пожеланиями родителей. Факторы риска и схема наблюдения представлены в табл. 8	Слабая
При наличии повреждения почки у пациентов группы высокого риска следует переходить к более агрессивной тактике с консультацией многопрофильной команды	Сильная

Таблица 8. Лечение и наблюдение в зависимости от группы риска

Группа риска	Клиническая картина	Первоначальное лечение	Комментарии	Наблюдение
Высокий	Симптоматические пациенты обоих полов с ПМР высокой степени (IV–V) и изменениями в почках с дисфункцией НМП, выявленными после приучения ребенка к пользованию туалетом	Первоначальное лечение при дисфункции НМП – всегда длительная антибактериальная профилактика; вмешательство можно рассматривать при прорыве инфекции или сохранении рефлюкса	Выше вероятность раннего вмешательства	Более активное наблюдение при ИМП и дисфункции НМП; полное повторное обследование через 6 месяцев
Высокий	Симптоматические пациенты обоих полов с ПМР высокой степени (IV–V) и изменениями почки без дисфункции НМП, выявленными после приучения ребенка к пользованию туалетом	Показано хирургическое лечение	Открытая операция превосходит по эффективности эндоскопическую коррекцию	МЦУГ в послеоперационном периоде только по показаниям; наблюдение за состоянием почки до достижения пациентом пубертатного возраста
Средний	Симптоматические пациенты обоих полов с ПМР высокой степени и изменениями почки, выявленными до приучения ребенка к пользованию туалетом	Первоначальное лечение – длительная антибактериальная профилактика. Хирургическое лечение показано при прорыве инфекции или сохранении рефлюкса	Самостоятельное разрешение рефлюкса чаще встречается у мальчиков	Наблюдение при ИМП/гидронефрозе; полное повторное обследование через 12–24 месяца
Средний	Бессимптомные пациенты (с антенатально диагностированным гидронефрозом или сибсы) с ПМР высокой степени и изменениями почки	Первоначальное лечение – длительная антибактериальная профилактика. Хирургическое лечение показано при прорыве инфекции или сохранении рефлюкса		Наблюдение при ИМП/гидронефрозе; полное повторное обследование через 12–24 месяца
Средний	Симптоматические пациенты обоих полов, приученные пользоваться туалетом, с рефлюксом высокой степени, нормальными почками и дисфункцией НМП	Первоначальное лечение при дисфункции НМП – длительная антибактериальная профилактика. Хирургическое лечение показано при прорыве инфекции или сохранении рефлюкса	При сохранении дисфункции НМП, несмотря на лечение, необходимо рассматривать хирургическое лечение. Его выбор противоречив	Наблюдение за ИМП, дисфункцией НМП и состоянием почки; полное повторное обследование после успешного лечения
Средний	Симптоматические пациенты обоих полов, приученные пользоваться туалетом, с рефлюксом низкой степени, изменениями в почках с дисфункцией НМП или без нее	Выбор лечения противоречив. Вариантом лечения может быть эндоскопическая коррекция. При необходимости провести лечение дисфункции НМП		Наблюдение за ИМП, дисфункцией НМП и состоянием почки до достижения пубертатного возраста
Средний	Все симптоматические пациенты обоих полов с нормальными почками, низкой степенью рефлюкса и дисфункцией НМП	Первоначальное лечение всегда направлено на коррекцию дисфункции НМП с/без длительной антибактериальной профилактики		Наблюдение за ИМП и дисфункцией НМП
Низкий	Все симптоматические пациенты без изменений в почках, низкой степенью ПМР и отсутствием дисфункции НМП	Наблюдение или длительная антибактериальная профилактика	Если лечение не проводится, необходимо проинформировать родителей о риске развития инфекции	Наблюдение по поводу ИМП
Низкий	Все бессимптомные пациенты без изменений в почках и низкой степенью ПМР	Наблюдение или длительная антибактериальная профилактика у новорожденных	Если лечение не проводится, необходимо проинформировать родителей о риске развития инфекции	Наблюдение по поводу ИМП

3.14. Мочекаменная болезнь

3.14.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

Мочекаменная болезнь у детей представляет собой важную проблему для детской урологической практики. Поскольку она рецидивирует, для адекватного лечения следует приложить все усилия, чтобы выявить метаболические нарушения. Крайне важно добиться полного удаления камней и проводить тщательное динамическое наблюдение, хотя в ряде случаев это не всегда возможно (например, при оксалозе или нефрокальцинозе).

В слаборазвитых регионах мира до сих пор встречаются камни в мочевом пузыре, обычно ураты аммония и мочекислые камни, что убедительно свидетельствует о роли диетических факторов [808]. Другую важную группу риска составляют пациенты после аугментации мочевого пузыря, у которых частота мочекаменной болезни составляет до 15% [809].

Встречаемость и свойства камней у детей в различных географических регионах значительно разнятся. Хотя мочекаменную болезнь обычно считают относительно редкой, в некоторых регионах мира она встречается довольно часто, например в Турции, Пакистане, ряде южноазиатских стран, странах Африки и Южной Америки. В эпидемиологических исследованиях показано увеличение распространенности мочекаменной болезни у детей также и в западных странах [810–812], особенно у девочек, лиц европейской расы и детей старшего возраста [813]. Более 70% камней у детей состоят из оксалата кальция, а инфекционные камни чаще встречаются у детей младшего возраста [814].

3.14.2. Классификация

Мочевые камни образуются в результате сложного процесса с участием метаболических и анатомических факторов и при наличии инфекции.

3.14.2.1. Кальциевые камни

Кальциевые камни обычно состоят из оксалата или фосфата кальция. Основную роль в образовании камней оксалата кальция играет либо перенасыщение кальцием (гиперкальциурия) и оксалатом (гипероксалурия), либо снижение концентрации ингибиторов, например цитрата (гипоцитратурия) или магния (гипомагнезиурия). Избыточное перенасыщение мочи оксалатом кальция связано с образованием множественных камней [815].

Гиперкальциурией называют суточную экскрецию более чем 4 мг/кг/сут (0,1 ммоль/кг/сут) кальция у ребенка весом менее 60 кг. У грудных детей младше трех месяцев верхним пределом нормальной экскреции кальция считают 5 мг/кг/сут (0,125 ммоль/кг/сут) [816].

Выделяют идиопатическую и вторичную гиперкальциурию. Если при клиническом, лабораторном, рентгенологическом исследованиях не удалось выявить причину, а в крови уровень кальция в пределах нормы, гиперкальциурия расценивается как идиопатическая. Употребление большого количества хлорида натрия повышает экскрецию кальция с мочой. Вторичная гиперкальциурия – это избыточное выведение кальция с мочой, вызванное каким-либо диагностированным процессом. При вторичной (гиперкальциемической) гиперкальциурии высокий уровень кальция в крови может быть обусловлен повышением резорбции костной ткани (гиперпаратиреоз, гипертиреоз, иммобилизация, ацидоз, метастазы опухолей) или избыточным всасыванием в желудочно-кишечном тракте (гипервитаминоз D) [817].

При скрининговом обследовании для выявления гиперкальциурии полезно сравнить соотношение содержания кальция и креатинина в моче. В норме у детей оно составляет < 0,2. Если расчетное соотношение > 0,2, показано повторное исследование. У новорожденных и грудных детей экскреция кальция повышена, а экскреция креатинина ниже, чем у детей более старшего возраста [816, 817]. Если при динамическом наблюдении соотношение нормальное, дополнительного обследования по поводу гиперкальциурии не требуется.

Однако если оно остается повышенным, необходимо провести анализ суточной мочи и рассчитать экскрецию кальция.

Проба на суточную экскрецию кальция является стандартным диагностическим критерием гиперкальциурии. Если экскреция кальция превышает 4 мг/кг/сут (0,1 ммоль/кг/сут), диагноз гиперкальциурии считают доказанным и необходимо провести дополнительное обследование, при котором определяют уровень бикарбоната, креатинина, щелочной фосфатазы, кальция, фосфора, магния, pH и паратгормона в крови. Кроме того, следует определить pH свежесобранной мочи [816–818]. Далее необходимо собрать суточную мочу для определения в ней содержания кальция, фосфора, натрия, магния, мочевой кислоты, цитрата, оксалатов.

Первоначальное лечение во всех случаях направлено на повышение потребления жидкости и увеличение диуреза. Для повышения эффективности терапии обязательно следует скорригировать диету. Для этого ребенка направляют к диетологу, чтобы точно оценить суточный уровень

потребления кальция, животного белка и натрия. Рекомендуется ограничить содержание натрия в пище, а также обеспечить суточное потребление кальция в соответствии с потребностями организма ребенка [819]. Следует кратковременно назначить пробную диету с низким содержанием кальция, чтобы определить, не вносит ли вклад в высокий уровень кальция в моче потребление экзогенного кальция и/или повышенная абсорбция в кишечнике. При этом не рекомендуется ограничивать потребление кальция ниже дневной нормы. Кроме того, низкое потребление кальция является фактором риска образования камней (УД: 3) [820].

Для лечения гиперкальциурии, особенно при почечной форме, можно назначить гидрохлортиазид и другие тиазидные диуретики в дозе 0,5–1 мг/кг/сут (УД: 3) [821–824]. При длительном использовании диуретиков гипокальциурический эффект достигается через три месяца, и он может сопровождаться гипокалиемией, гипоцитратурией, гиперурикемией и гипомагнезиемией. По этой причине необходимо с регулярными интервалами проводить биохимические анализы крови. При низком уровне цитрата или сохранении гиперкальциурии, несмотря на лечение, эффективна цитратная терапия (УД: 4) [821, 825].

Гипероксалурия. Только 10–15% оксалата поступает с пищей. В норме из организма детей школьного возраста выводится менее 50 мг (0,57 ммоль)/1,73 м2/сут оксалата [826–828], в то время как у грудных детей его выводится в 4 раза больше. Гипероксалурия может развиваться при избыточном приеме щавелевой кислоты с пищей, повышенном всасывании в кишечнике (например, при синдроме короткой кишки) либо вследствие врожденного нарушения обмена веществ.

При редко встречающейся первичной гипероксалурии наблюдается дефицит одного из двух ферментов печени, участвующих в метаболизме оксалата. При избыточном отложении оксалата кальция в почках может развиваться почечная недостаточность, что приводит к отложению оксалата кальция и в других тканях (оксалоз). Заболевание диагностируют по лабораторным данным (тяжелой гипероксалурии) и клиническим проявлениям. Для установления окончательного диагноза требуется биопсия печени с количественной оценкой активности ферментов.

Другие формы гипероксалурии, как отмечено выше, могут быть обусловлены избыточным всасыванием оксалата при воспалительных заболеваниях кишечника, панкреатите, синдроме короткой кишки. Однако во многих случаях выявляется идиопатическая «мягкая» гипероксалурия, поскольку в этих случаях уровень оксалата в моче повышается совсем незначительно. Для лечения гипероксалурии необходим высокий диурез, ограничение поступления оксалата с пищей и регулярное поступление с пищей кальция. Для снижения уровня оксалата в моче, особенно при первичной гипероксалурии, эффективен пиридоксин. Прием цитрата повышает ингибиторную активность мочи (УД: 4) [821, 829].

Гипоцитратурия. Цитрат – ингибитор образования камней в почках. Он связывает кальций и непосредственно подавляет рост и агрегацию кристаллов оксалата кальция, а также фосфата кальция. Таким образом, низкий уровень цитрата в моче может оказаться важной причиной развития кальциевых камней. У взрослых гипоцитратурией считают экскрецию с мочой менее 320 мг/сут (1,5 ммоль/сут) цитрата; у детей это значение корригируют в зависимости от размеров тела [830–832].

Гипоцитратурия обычно развивается в отсутствие каких-либо сопутствующих симптомов или метаболических нарушений. Также она возможна при метаболическом ацидозе, дистальном канальцевом ацидозе или диарее любого генеза.

Из факторов внешней среды уровень цитрата в моче снижает потребление большого количества белка и соли. Во многих публикациях подчеркивается значение гипоцитратурии в образовании кальциевых камней. У детей с кальциевыми камнями ее выявляют в 30–60% случаев [831, 833]. Отношение кальция к цитрату в моче при рецидивных кальциевых камнях выше, чем при единичных [834].

Для снижения риска образования камней рекомендуется восстановление нормального уровня цитрата, хотя у детей соответствующих исследований проведено немного. При гипоцитратурии назначают калия цитрат в начальной дозе 1 мэкв/кг, разделенной на два приема (УД: 3) [822]. Побочные эффекты калия цитрата встречаются очень редко и в большинстве случаев включают неспецифические желудочно-кишечные симптомы. Калия цитрат необходимо применять с осторожностью при гиперкалиемии и хронической почечной недостаточности.

3.14.2.2. Камни из мочевой кислоты

Мочекислые камни выявляют у детей в 4–8% всех случаев мочекаменной болезни. Мочевая кислота является конечным продуктом пуринового метаболизма. Основной причиной появления мочекислых камней у детей служит гиперурикозурия, которая определяется как выведение с мочой более 10 мг/кг/сут мочевой кислоты (0,6 ммоль/кг/сут) [821].

Образование мочекислых камней зависит в основном от наличия кислой среды в моче. Степень диссоциации и растворимость мочевой кислоты значительно снижаются при pH < 5,8. По мере сдвига pH в щелочную сторону растворимость кристаллов мочевой кислоты повышается, а риск образования мочекислых камней снижается.

При семейной или идиопатической форме гиперурикозурии уровень мочевой кислоты в крови обычно нормальный. У других детей она может быть вызвана избыточной выработкой мочевой кислоты вследствие врожденных нарушений обмена веществ, миелопролиферативных заболеваний или других причин разрушения клеток. Также гиперурикозурию вызывает потребление большого количества пуринов и белка. Хотя у взрослых гиперурикозурия повышает риск образования камней из оксалата кальция, у детей этот фактор риска не имеет клинического значения.

Мочекислые камни рентгеннегативны. Для их выявления недостаточно обзорной рентгенографии и требуется выполнение УЗИ почек и спиральной КТ.

Основной метод лечения и профилактики мочекислых камней – подщелачивание мочи, для чего особенно эффективны цитратные препараты. Для профилактики образования мочекислых камней достаточно поддерживать pH мочи на уровне от 6 до 6,5 [821]. В случае сохранения гиперурикозурии, рецидива камнеобразования на фоне консервативного лечения или при миелопролиферативных заболеваниях показан прием аллопуринола (10 мг/кг). Этот препарат может вызывать ряд побочных эффектов (сыпь, диарею, эозинофилию), и его следует с осторожностью назначать при хронической почечной недостаточности.

3.14.2.3. Цистиновые камни

Цистинурия приводит к образованию цистиновых камней, которые выявляют в 2–6% всех случаев мочевых камней у детей. Цистинурия наследуется по неполному аутосомно-рецессивному типу и проявляется невозможностью реабсорбировать в канальцах почек четыре основные аминокислоты: цистин, орнитин, лизин, аргинин.

Из этих четырех аминокислот только цистин плохо растворяется в моче, поэтому при их избыточной экскреции с мочой могут образовываться только цистиновые камни. Растворимость цистина зависит от pH, и его преципитация начинается при уровне pH < 7,0. Способствуют развитию цистинурии и другие метаболические нарушения, например гиперкальциурия, гипоцитратурия, гиперурикозурия, что приводит к формированию смешанных камней. Цистиновые камни при рентгенографии контрастируются слабо, и их сложно выявить при стандартных рентгенологических исследованиях. Кроме того, они имеют плотную структуру и плохо разрушаются при дистанционной ударно-волновой литотрипсии (ДУВЛ). У пациентов с цистинурией на момент диагностики камни крупнее, а также чаще образуются новые камни и выше вероятность хирургического лечения [835].

Лекарственная терапия при цистиновых камнях направлена на снижение степени насыщения цистина в моче и повышение его растворимости. Исходное лечение состоит в обеспечении высокого диуреза и использовании подщелачивающих веществ, например калия цитрата, для поддержания pH мочи на уровне > 7,0 (лучше > 7,5). При неэффективности лечения для снижения уровня цистина в моче и предотвращения образования камней можно назначить альфа-меркаптопропионилглицин или D-пеницилламин. Хотя в большинстве случаев нежелательные явления этих препаратов имеют легкую степень и включают желудочно-кишечные симптомы (изменение аппетита и запах мочи), лихорадку и сыпь, иногда наблюдаются тяжелые побочные эффекты, например подавление активности костного мозга, нефротический синдром и эпидермолиз (УД: 4) [836].

3.14.2.4. Инфекционные камни (струвитные камни)

Инфекционные камни составляют примерно 5% всех мочевых камней у детей, хотя их частота повышается до 10% в более молодом возрасте [837] и неэндемичных регионах [814, 838]. Образование инфекционных камней обусловлено активностью бактерий, вырабатывающих фермент уреазу (типы Proteus, Klebsiella, Pseudomonas).

Уреаза превращает мочевину в аммиак и бикарбонат, тем самым подщелачивая мочу, далее превращая бикарбонат в карбонат. В щелочной среде тройные фосфаты, постепенно образующиеся в сверхнасыщенной среде из магния аммония фосфата и карбонатапатита, приводят к образованию камней.

Для лечения кроме удаления бактерий важно полностью удалить камни, поскольку они содержат в себе бактерии, а антибактериальная терапия оказывается неэффективной. Необходимо провести обследование для исключения врожденных нарушений, вызывающих стаз мочи и инфекцию. К образованию камней также предрасполагают аномалии развития мочеполовой системы.

3.14.3. Диагностика

Обычно клинические проявления различаются в зависимости от возраста, причем у детей более старшего возраста чаще отмечаются боли в поясничной области и гематурия. У детей младшего возраста, как правило, наблюдаются неспецифичные симптомы (например, возбудимость, рвота). У детей реже развивается гематурия (обычно макрогематурия), в том числе в сочетании с болью. При этом микрогематурия может оказаться единственным симптомом и встречается у детей достаточно часто. В некоторых случаях единственным симптомом, на основании которого проводят рентгенологическое исследование и выявляют камни, может оказаться ИМВП [839, 840].

3.14.3.1. Визуализация

Обследование детей следует начинать с УЗИ, которое имеет высокую информативность в выявлении камней почек. Во многих случаях рентгенпозитивные камни можно диагностировать при стандартной обзорной рентгенографии органов брюшной полости. Наиболее чувствительным методом выявления камней мочевыводящей системы (особенно камней мочеточника) является спиральная КТ без контраста. Исследование безопасное и быстрое, его чувствительность составляет 97%, а специфичность – 96% (УД: 2) [841–843]. Несмотря на высокую диагностическую точность, ее необходимо применять только при неинформативных данных УЗИ и/или рентгенографии, учитывая высокую дозу облучения. С целью уменьшить лучевую нагрузку появились низкодозные протоколы с хорошим качеством визуализации [844]. Внутривенную пиелографию у детей проводят редко, но она может потребоваться для оценки анатомии чашечек перед проведением чрескожных или открытых операций.

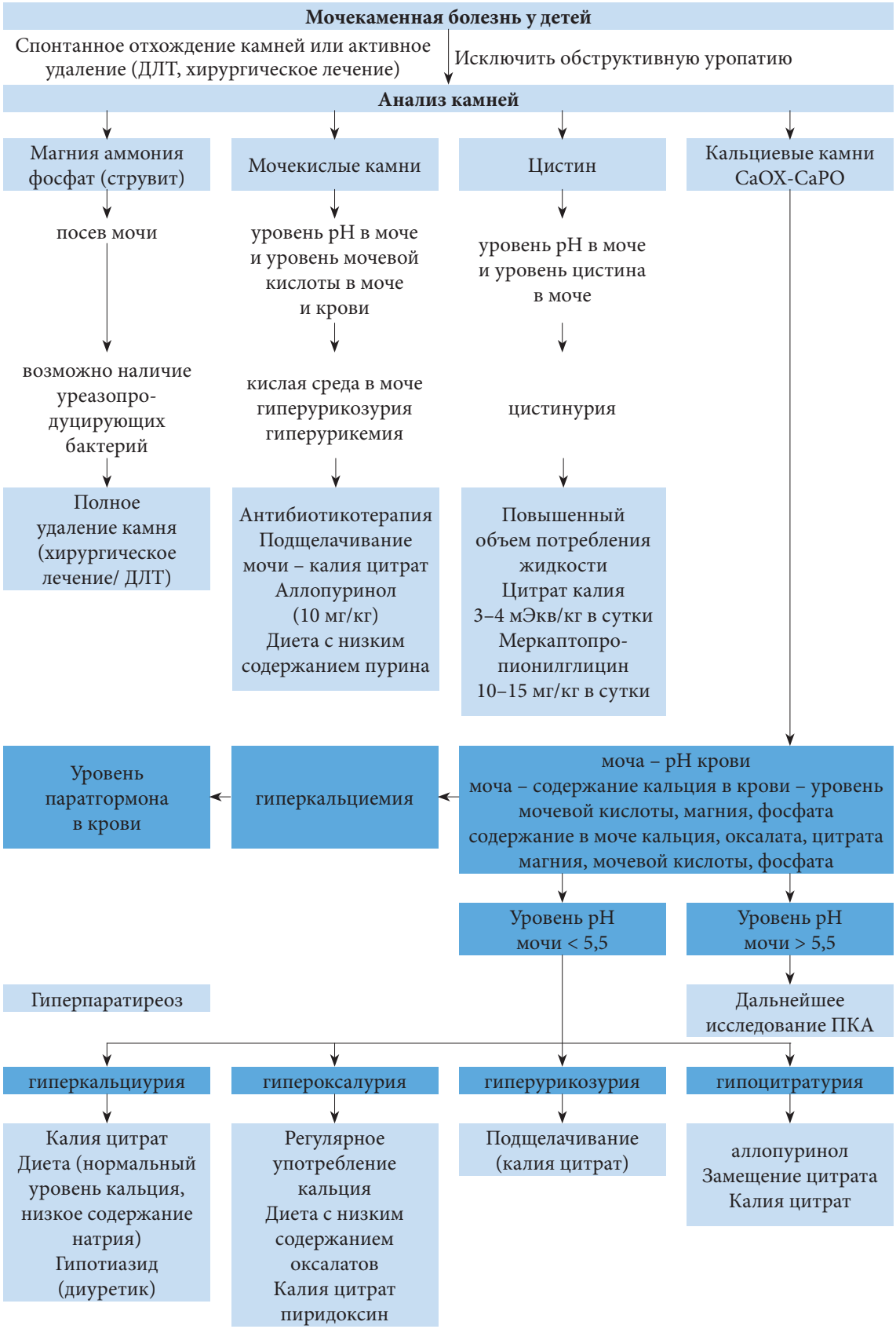
3.14.3.2. Оценка метаболических нарушений

Учитывая высокую распространенность предрасполагающих факторов к мочекаменной болезни у детей и высокую частоту рецидивирования камней, всем детям необходимо провести комплексное метаболическое обследование [808, 836, 845, 846]. Сокращенный биохимический анализ суточной мочи (кальция, цитрата, оксалата и низкий объем диуреза) позволяет определить подавляющее большинство клинически значимых метаболических нарушений [847]. При этом в большинстве случаев сбор анализа неадекватен и его необходимо повторять [847, 848].

В рамках метаболического обследования оценивают:

- семейный и персональный анамнез метаболических заболеваний;
- анализ состава камней (после анализа можно скорригировать метаболическое обследование в соответствии с выявленным типом);
- определение уровня электролитов, азота мочевины крови, креатинина, кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, мочевой кислоты, общего белка, карбоната, альбумина, паратгормона (при наличии гиперкальциемии);
- данные разового анализа мочи и посева мочи, в том числе с определением соотношения уровня кальция и креатинина;
- данные суточного анализа мочи, в том числе уровень кальция, фосфора, магния, оксалатов, мочевой кислоты, цитрата, белка, а также клиренс креатинина;
- 24-часовой анализ мочи на цистин при подозрении на цистинурию (положительный тест с нитропруссидом натрия, камни из цистина, шестиугольные кристаллы цистина в моче).

На рис. 9 представлены алгоритм проведения метаболического обследования при мочекаменной болезни у детей и схема планирования лекарственной терапии.



ПКА – почечный канальцевый ацидоз.

Рис. 9. Алгоритм оценки метаболических нарушений при мочекаменной болезни у детей

3.14.4. Лечение

Употребление достаточного количества жидкости и ограничение приема соли в допустимых пределах являются общими рекомендациями наряду со специфической терапией, направленной на коррекцию выявленных метаболических нарушений. По мере развития технологий в лечении мочекаменной болезни стали переходить от открытых хирургических вмешательств к менее инвазивным эндоскопическим. Метод лечения зависит от числа, размера, локализации, состава камней, с учетом анатомии мочевыводящих путей [846, 849, 850]. У детей с бессимптомными камнями почки небольших размеров (< 4–5 мм) в качестве первичной тактики возможно динамическое наблюдение с ожиданием самостоятельного отхождения. В настоящее время не достигнуто консенсуса по размеру камней у детей различного возраста, которые могут отходить самостоятельно, и длительности наблюдения. В литературе, посвященной взрослым пациентам, показана эффективность литокинетической терапии с использованием α-блокаторов. Хотя опыт ее проведения у детей ограничен и эффективность варьирует [851], в последнем метаанализе трех рандомизированных и двух ретроспективных исследований показано, что литокинетическая терапия повышает вероятность самостоятельного отхождения камней и снижает частоту осложнений [852]. В настоящее время в большинстве случаев для лечения камней у детей можно проводить ДУВЛ. Эндоскопические методы эффективны при камнях мочеточника и мочевого пузыря. Кроме того, у детей возможно чрескожное удаление камней. Открытую операцию у детей выполняют только в редких случаях, но необходимо предпринимать все усилия для полного удаления камней, поскольку резидуальные фрагменты самостоятельно отходят только в 20–25% случаев [853, 854]. Для профилактики рецидива необходимо одновременно с удалением камня проводить коррекцию врожденной обструктивной уропатии.

3.14.4.1. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия

Возможность проведения ДУВЛ у детей без повышения риска повреждения почек в отдаленном периоде подтверждена в большом количестве исследований [855–862].

В среднем число ударных волн при каждом сеансе лечения составляет около 1800–2000 (при необходимости – до 4000), а их средняя мощность – от 14 до 21 кВ. Использование УЗИ и цифровой рентгеноскопии позволило значительно снизить дозу облучения. Показано, что радиоактивное облучение детей статистически значимо ниже, чем у взрослых [849, 863, 864]. Анестезия, даже у грудных детей, в настоящее время не вызывает проблем, учитывая развитие технологий и лекарственных препаратов. Детям до 10 лет необходимо проводить общую или диссоциативную анестезию, а у детей более старшего возраста, с которыми возможно достичь взаимодействия, допустимо использовать традиционную внутривенную седацию или анальгезию, контролируемую пациентом (УД: 2b) [865].

Частота полного удаления камней зависит от ряда факторов. По мере увеличения размеров камней, независимо от локализации, частота их полного удаления снижается и увеличивается необходимость в повторных сеансах лечения. Частота полного удаления для камней, диаметр которых составляет < 1 см, 1–2 см, > 2 см, а также общие показатели равны 90, 80, 60 и 80% соответственно. По мере увеличения размера камней повышается частота проведения дополнительных сеансов [849, 863, 864, 866–870].

В различных исследованиях показано, что локализация камней представляет собой важный фактор, который влияет на эффективность дробления. ДУВЛ более эффективна при камнях лоханки и верхней трети мочеточника. В этих локализациях частота полного удаления составляет около 90%. ДУВЛ менее эффективна при камнях, расположенных в чашках, особенно нижних. В ряде исследований частота полного удаления изолированных камней нижних чашек составила от 50 до 62% [871–873].

ДУВЛ также проводят при камнях мочеточника. Однако этот вопрос более сложен и не лишен противоречий. Эффективность ДУВЛ при камнях дистального отдела мочеточника ниже. Кроме того, у детей возможны технические сложности в отношении локализации и фокусировки камней мочеточника [872–875].

Эффективность и частота развития осложнений во многом зависят от типа литотриптора. Устройства первого поколения позволяют подвести более высокую энергию в крупную фокусную зону, что приводит к высокой частоте фрагментации при одном сеансе. Однако при этом необходима общая анестезия, учитывая появление непереносимого дискомфорта. Устройства следующего поколения обеспечивают фокусировку в меньшей зоне и подведение небольшого количества энергии, что реже вызывает повреждение легких. Однако при их использовании могут потребоваться дополнительные сеансы дробления. Эффективность ДУВЛ выше у детей младшего возраста [868].

Хотя установка стентов не влияет на показатели удаления камней, при отсутствии стента выше общая частота развития осложнений и продолжительность госпитализации [868, 870]. Стентирование необходимо проводить при ДУВЛ камней единственной почки. У детей с большим объемом камней повышена частота образования «каменной дорожки» и обструкции мочевыводящих путей, поэтому после ДУВЛ следует проводить более активное наблюдение в связи с риском длительной обструкции мочевыводящих путей. При длительной обструкции после ДУВЛ может потребоваться стентирование или установка нефростомы [836, 867].

Плотность камня по шкале Хаунсфилда (HU), измеренная на КТ без контраста, представляет собой прогностический фактор эффективности ДУВЛ у детей, которая выше при камнях плотностью менее 600 HU [854] и 1000 HU [876]. Согласно результатам двух исследований по разработке номограмм, к благоприятным факторам отхождения камней после ДУВЛ у детей относятся мужской пол, молодой возраст, небольшой размер камня, одиночный камень, иная локализация, чем нижний полюс, и первичный характер лечения [877, 878]. В сравнительном исследовании показано, что эти две номограммы являются независимыми прогностическими факторами эффективности ДУВЛ у детей [879]. Хотя появление эндоскопических инструментов небольшого размера снизило важность и популярность ДУВЛ, преимущество метода заключается в отсутствии риска определенных осложнений, связанных с эндоскопическим лечением. Кроме того, в исследованиях, в которых сравнивали ДУВЛ и РИРХ, стоимость, длительность госпитализации, частота экстренных обращений, показатели боли и потребности в анестезии были ниже в группе ДУВЛ при сопоставимой эффективности обоих методов [880, 881]. Проведение ДЛТ у детей может сопровождаться осложнениями, однако они, как правило, небольшие и имеют транзиторный характер. Наиболее часто встречающиеся осложнения:

- почечная колика;
- транзиторный гидронефроз;
- экхимоз кожи;
- ИМВП;
- образование «каменной дорожки»;
- сепсис;
- кровохарканье (редко).

Детям со стерильными предоперационными посевами мочи не рекомендуется проводить антибиотикопрофилактику для уменьшения инфекционных осложнений [882]. Однако перед каждым проведением ДУВЛ, уретероскопии (УРС) или чрескожной нефролитотрипсии (ЧНЛ) необходимо добиваться стерильного посева мочи.

Благодаря небольшому размеру волокна лазерная литотрипсия совместима с инструментами меньшего калибра и больше подходит детям [883–892].

3.14.4.2. Чрескожная нефролитотрипсия

При лечении большинства почечных камней у детей методом выбором остается ДУВЛ. Однако при более крупных и сложных камнях можно проводить чрескожные операции на почке. Предоперационное обследование, показания и методика операций у детей не отличаются от таковых у взрослых. В большинстве случаев ЧНЛ выполняют в качестве монотерапии, однако ее можно проводить в комбинации с другими методами лечения.

Использование инструментов для взрослых, а также повышение числа проколов и размера кожухов сопровождается увеличением кровопотери. Разработанные в последнее время инструменты небольшого калибра позволяют проводить ЧНЛ у детей (особенно младшего возраста), и их преимущества включают меньший размер разреза на коже, одноэтапное бужирование и установку кожуха, удобный рабочий доступ для детских инструментов, возможность использовать их на различной глубине и более низкую стоимость [882, 893, 894].

В качестве монотерапии ЧНЛ имеет хорошую эффективность и безопасность. В последних публикациях частота полного удаления камней после одной операции составляет 86,9–98,5%. Эти показатели увеличиваются при проведении дополнительных вмешательств, например повторной ЧНЛ («second-look»), ДУВЛ и УРС. Даже при полных коралловидных камнях частота их удаления после одной операции достигает 89% [886, 895–899].

Самые частые осложнения ЧНЛ у детей включают кровотечение, фебрильную температуру или инфекцию в послеоперационном периоде, сохранение нефростомического свища. Частота развития кровотечения, требующего переливания крови, составляет менее 10% [900–905] и тесно связана с объемом камня, временем операции, размером кожуха и числом доступов [904, 906, 907]. Частота послеоперационных инфекционных осложнений, включая фебрильную тем-

пературу, в том числе с подтвержденной ИМВП, составляет менее 15% [900, 901, 903–905, 908], и в ряде случаев причиной лихорадки была не инфекция. С появлением инструментов меньшего размера стало возможным проведение миниЧНЛ (миниПЕРК) через кожух размером 13 Ch или 14 Ch [894, 909, 910], а также ультраминиЧНЛ через кожух 12 Ch [911] с более низкой частотой переливания крови [909]. Мини- или суперминиЧНЛ превосходят ДУВЛ по эффективности при приемлемой частоте осложнений и, по мнению ряда авторов, выглядят безопасной альтернативой [912, 913]. Профиль осложнений супермини-ЧНЛ более благоприятный, чем у миниЧНЛ, при сопоставимой эффективности [914, 915]. Миниатюризация техники привела к появлению микро-ЧНЛ с использованием «всевидящей» иглы размером 4,85 Ch. Этот метод по-прежнему считается экспериментальным и позволяет фрагментировать камни лазерным литотриптором без их удаления, с последующим самостоятельным отхождением [916]. По данным недавно опубликованного исследования, микро-ЧНЛ у детей обладает сопоставимой эффективностью и реже требует дополнительного лечения, чем ДУВЛ (УД: 3) [917]. При камнях размером 10–20 мм микро-ЧНЛ имеет сопоставимые результаты и связана с более низкой кровопотерей, чем миниЧНЛ (УД: 3) [918]; эффективность сопоставима с РИРХ при меньшей потребности в анестезии [919] (УД: 3). С накоплением опыта у взрослых у детей стали использовать новые подходы, включая бездренажную ЧНЛ. Этот метод возможен при неосложненном ходе операции при камнях размером менее 2 см, с установкой мочеточникового катетера или стента [902, 908] или полным отсутствием дренажей [920]. Кроме того, у детей набирает популярность использование УЗИ для пункции [921, 922] и ЧНЛ в положении на спине [923].

Средняя продолжительность госпитализации сопоставима с показателями у взрослых. Во всех опубликованных исследованиях она составила 3–4 дня и была значительно меньше, чем после открытых операций. Менее инвазивный характер ЧНЛ сделал ее перспективной альтернативой открытым операциям при лечении камней почки у детей (УД: 2) [900, 902, 903, 905–908, 910, 911, 916–918, 920, 923, 924].

3.14.4.3. Уретероскопия

Повышение доступности эндоскопического урологического оборудования небольшого размера позволяет применять при камнях мочеточника у детей эндоскопические методы.

У детей используется аналогичная техника, что и у взрослых. Настоятельно рекомендуется использовать страховые проводники и проводить операцию под непосредственным визуальным контролем. Сохраняются противоречия по необходимости баллонной дилатации пузырно-мочеточникового соединения и стентирования мочеточника. В настоящее время дилатацию мочеточника проводят все реже, только в отдельных случаях. Наблюдается общая тенденция к более широкому использованию гидродилатации, поскольку она имеет сопоставимую эффективность (УД: 3) [882, 884, 890, 925–928].

Доказаны безопасность и эффективность различных методов литотрипсии, в том числе ультразвуковой, пневматической, лазерной. Учитывая меньший размер датчиков, применять лазер при небольших размерах инструмента проще, и этот метод у детей считается более целесообразным [883–892].

Во всех исследованиях по эндоскопическому лечению камней мочеточника у детей убедительно показано, что этот метод лечения не несет значимого риска развития стриктур или рефлюкса (УД: 1). Риск послеоперационного гидронефроза зависит от наличия «вколоченного» камня и интраоперационного повреждения мочеточника [929]. В многоцентровом исследовании применения полуригидной уретероскопии при камнях мочеточника у детей частота полного удаления камня составила более 90%. В этом исследовании также изучали факторы, которые влияют на частоту осложнений. Хотя в однофакторном анализе показано, что время операции, возраст, опыт хирурга, дилатация устья, стентирование и размер камня являются статистически значимыми прогностическими факторами, при многофакторном анализе только время операции статистически значимо влияло на частоту осложнений [930]. Однако при камнях проксимального отдела мочеточника ригидная уретероскопия не является методом первой линии из-за более высокой частоты осложнений и неэффективности [931].

В литературном обзоре представлено возрастающее количество исследований гибкой УРС у детей. Метод эффективен при камнях почки и мочеточника [932–937]. В этих случаях авторы обычно не проводили активную дилатацию устья, но старались при возможности использовать мочеточниковый кожух. Важной проблемой была невозможность осуществить ретроградный доступ к мочеточнику примерно в половине случаев [933, 935]. Эту проблему позволяет решить стентирование для пассивной дилатации устья с выполнением УРС вторым этапом. Эффектив-

ность метода варьирует от 60 до 100%, с незначительным числом осложнений [932, 934–936, 938]. Необходимость проведения повторного вмешательства зависит от размера камня [936]. В сравнительном исследовании показано, что ретроградная интраренальная хирургия (РИРХ) имеет сопоставимую эффективность с ДУВЛ через три месяца наблюдения, но реже требует повторного лечения [939], однако при камнях размером более 2 см РИРХ уступает по эффективности миниЧНЛ, хотя связана с более низкой лучевой нагрузкой, частотой осложнений и длительностью госпитализации [940] (УД: 3). С другой стороны, при камнях размером 10–20 мм РИРХ имеет сопоставимую эффективность и частоту осложнений с микроЧНЛ, но связана с более низкой лучевой нагрузкой и длительностью госпитализации [941] (УД: 3). В двух метаанализах показано сопоставимое время операции и показатели полного удаления камня для РИРХ и ЧНЛ. Кроме того, после РИРХ ниже общая частота осложнений [942], а ЧНЛ более эффективна при камнях размером более 20 мм [943].

3.14.4.4. Открытые или лапароскопические операции при мочекаменной болезни

В большинстве случаев при мочекаменной болезни у детей проводят ДУВЛ и эндоскопическое лечение. Однако в некоторых ситуациях становится необходимой открытая операция. В частности, она показана детям наиболее младшего возраста с крупными камнями и/или врожденной обструкцией мочевыводящих путей, которая требует хирургической коррекции. В ряде случаев при тяжелых ортопедических деформациях показана открытая операция, поскольку невозможно провести укладку пациента для эндоскопических вмешательств.

В центрах с большим опытом лапароскопический доступ представляется хорошей альтернативой в качестве метода последней линии перед открытой операцией. Показания включают неэффективность эндоскопических вмешательств, сложную анатомию почки (эктопия или ретроренальное расположение ободочной кишки), сопутствующую обструкцию ЛМС или дивертикулы чашек, мегауретер или крупные «вколоченные» камни. Лапароскопическая хирургия может выполняться стандартным или робот-ассистированным трансперитонеальным или ретроперитонеоскопическим доступом. Опыт таких вмешательств у детей крайне ограничен, и они не должны проводиться на рутинной основе [944–947].

При камнях в мочевом пузыре у детей обычно проводят эндоскопическое лечение. Открытые операции показаны при очень крупных камнях в мочевом пузыре либо при развитии таких камней вследствие анатомических нарушений.

Кроме преимуществ и недостатков каждого метода лечения при камнях определенного размера и локализации, при определении тактики необходимо учитывать доступность инструментов и опыт хирурга. Рекомендации по оперативному лечению приведены в табл. 9.

Таблица 9. Рекомендации по лечению мочекаменной болезни у детей

Размер камня и его локализация*	Вариант первичного лечения	Вариант вторичного лечения	Комментарии
Коралловидные камни	ЧНЛ	Открытая операция/ДЛТ	При необходимости возможны повторные операции и множественные доступы Эффективна в комбинации с ДУВЛ
Лоханка < 10 мм	ДУВЛ	РИРХ/ЧНЛ/МикроЧНЛ	
Лоханка 10–20 мм	ДУВЛ	ЧНЛ/ РИРХ/ МикроЧНЛ/открытая операция	При необходимости требуется несколько сеансов ДУВЛ. ЧНЛ имеет аналогичную степень рекомендаций
Лоханка > 20 мм	ЧНЛ	ДУВЛ/открытая операция	При необходимости возможны повторные сеансы ДУВЛ
Чашки нижнего полюса	ЧНЛ	ДУВЛ/открытая операция	При необходимости возможны повторные сеансы ДУВЛ
Чашки нижнего полюса < 10 мм	ДУВЛ	РИРХ/ЧНЛ/МикроЧНЛ	Полное отхождение фрагментов после ДУВЛ зависит от анатомического строения
Чашки нижнего полюса	ДУВЛ	РИРХ/ЧНЛ/МикроЧНЛ	Полное отхождение фрагментов после ДУВЛ зависит от анатомического строения
Чашки нижнего полюса > 10 мм	ЧНЛ	ДУВЛ/МикроЧНЛ	Полное отхождение фрагментов после ДУВЛ зависит от анатомического строения
Камни верхней трети мочеточника	ДУВЛ	ЧНЛ/УРС/ открытая операция	
Камни нижней трети мочеточника	УРС	ДУВЛ/открытая операция	При ДУВЛ часто требуется дополнительное вмешательство
Камни в мочевом пузыре	Эндоскопическое лечение		Открытая операция проста для выполнения и занимает меньше времени при камнях большого размера

** За исключением цистиновых и мочекислых камней. РИРХ – ретроградная внутрипочечная хирургия.*

3.14.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению мочекаменной болезни

Резюме по данным литературы	УД
У детей увеличивается распространенность мочекаменной болезни	2
Современный подход к лечению основан на малоинвазивных методах. Открытые операции при мочекаменной болезни у детей требуются крайне редко	2a
Термин «клинически незначимые резидуальные фрагменты» неприменим к детям, поскольку в большинстве случаев они становятся симптоматическими и требуют лечения	2b

Рекомендации	УД	СР
В большинстве случаев для диагностики и наблюдения достаточно обзорной урографии и УЗИ почек	2b	Сильная
При сомнениях в диагнозе, особенно при камнях мочеточника или сложных случаях, требующих операции, необходимо выполнить низкодозную КТ без контраста	2a	Сильная
Всем детям с мочекаменной болезнью требуется оценка метаболических нарушений. При выявлении сопутствующих метаболических нарушений хирургическое лечение должно сопровождаться лекарственной терапией	2a	Сильная
Открытые операции показаны в отдельных ситуациях, у детей раннего возраста и при очень крупных камнях, а также при сочетании с врожденными аномалиями, требующими коррекции, и/или при тяжелых деформациях скелета, которые делают невозможной укладку пациента для эндоскопических вмешательств	2a	Сильная

3.15. Обструктивные заболевания при удвоении почки: уретероцеле и эктопия мочеточника

3.15.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

Уретероцеле и эктопия мочеточника – две основные аномалии развития, которые сопровождаются полным удвоением почки, но они также могут развиваться без удвоения. В настоящее время в большинстве случаев диагноз устанавливают при антенатальном УЗИ при наличии обструкции и подтверждают его после рождения путем дообследования. На более поздних этапах жизни эти аномалии могут клинически проявляться ИМВП, болью, образованием камней, нарушениями мочеиспускания и недержанием мочи. У пациентов с уретероцеле клинические симптомы в значительной степени варьируют (от бессимптомного течения до уросепсиса, задержки мочи и расширения ВМП после рождения).

3.15.1.1. Уретероцеле

У девочек уретероцеле встречается в 4–7 раз чаще, чем у мальчиков, с общей частотой один случай на 4000 родившихся детей. Примерно в 80% случаев уретероцеле связано с верхним полюсом удвоенной почки, а в 20% случаев оно развивается без удвоения. У 10% пациентов уретероцеле встречается с обеих сторон [948].

3.15.1.2. Эктопия мочеточника

Эктопия мочеточника встречается реже, чем уретероцеле (10 случаев на 19 046 детей), но также чаще встречается у девочек (соотношение мальчиков и девочек составляет 1:5). В некоторых случаях она протекает бессимптомно, поэтому сложно определить ее истинную встречаемость [949]. Эктопия мочеточника сопровождается полным удвоением почки в 80% случаев, однако у 50% мальчиков она развивается без удвоения [950].

3.15.2. Классификация

3.15.2.1. Уретероцеле

Уретероцеле представляет собой кистозное расширение внутрипузырной части подслизистого отдела мочеточника. Его этиология остается неизученной [951–953]. При отсутствии удвоения почки уретероцеле связано с почкой и одним мочеточником, а при удвоении всегда относится к верхнему полюсу почки.

Уретероцеле обычно вызывает обструкцию верхнего полюса, но степень обструкции и функциональных нарушений различна, в зависимости от типа уретероцеле и дисплазии верхнего полюса. При ортотопической форме обструкции часто не бывает либо она слабая, и нередко функция этого отдела нормальная или несколько нарушена, а соответствующий мочеточник может быть расширен. Кроме того, кистозная дисплазия почки может сопровождаться уретероцеле без удвоения почки [954]. ПМР наблюдается в 50% случаев на ипсилатеральной стороне и в 20% случаев – на контралатеральной стороне. Рефлюкс в уретероцеле встречается редко [955]. При эктопической форме верхний полюс поражен, нередко с дисплазией и снижением или отсутствием функции [956, 957]. Соответствующий мочеточник представлен мегауретером. При цекоуретероцеле (определение см. ниже) верхний полюс удвоенной почки почти во всех случаях подвергается дисплазии и не функционирует. По данным гистологического исследования, изменения представляют собой процесс неправильного развития и могут быть не связаны с инфекцией или обструкцией [956, 957].

3.15.2.1.1. Эктопическое (внепузырное) уретероцеле

Если какая-либо часть уретероцеле выходит за пределы шейки мочевого пузыря или уретры, оно называется эктопическим. Это наиболее частая форма уретероцеле (> 80%). Обычно эктопическое уретероцеле массивное, смещает треугольник и проскальзывает в уретру и может выпадать наружу из отверстия уретры (цекоуретероцеле). Отверстие уретероцеле плотное и расположено в самом мочевом пузыре или в уретре, ниже уровня шейки. Оно приподнимает мочеточник, соответствующий нижнему полюсу, и нередко сдавливает его, что приводит к формированию обструктивного мегауретера и ПМР. У 50% пациентов эктопическое уретероцеле сопровождается удвоением второй почки. В некоторых случаях очень крупные уретероцеле вызывают рефлюкс или обструкцию ВМП с контралатеральной стороны.

3.15.2.1.2. Ортотопическое (внутрипузырное) уретероцеле

Внутрипузырное, или ортотопическое, уретероцеле полностью расположено в мочевом пузыре. Ортотопическое уретероцеле в большинстве случаев не сопровождается удвоением почки, и его выявляют в 15% случаев. Оно чаще выявляется у детей более старшего возраста и взрослых.

3.15.2.2. Эктопия мочеточника

Эктопией мочеточника называют расположение устья в шейке мочевого пузыря, уретре или за пределами мочевыводящих путей. При эктопии мочеточник дренирует верхний полюс удвоенной по-

чки или почку без удвоения. Отмечается значительное различие между полами. У мальчиков устье мочеточника никогда не располагается ниже уровня наружного сфинктера.
У девочек устье мочеточника может располагаться [958]:

- в уретре, от шейки мочевого пузыря до отверстия мочеиспускательного канала (35%);
- преддверии влагалища (34%);
- влагалище (25%);
- матке и фаллопиевой трубе (6%).

У мальчиков устье мочеточника может располагаться [933]:

- в задней уретре (47%);
- простатической маточке (10%);
- семенных пузырьках (33%);
- семявыносящих или семявыбрасывающих протоках (10%).

3.15.3. Диагностика

3.15.3.1. Уретероцеле

Крупные обструктивные уретероцеле легко выявить при антенатальном УЗИ [959]. При очень небольшом верхнем полюсе или небольшой степени обструкции дородовая диагностика может быть затруднена.
Если антенатальное установление диагноза невозможно, врожденную аномалию при рождении или позже можно выявить по следующим клиническим проявлениям (помимо возможности случайной диагностики):

- при рождении кпереди от меатуса может определяться пролабирующее и в некоторых случаях сдавливающее уретероцеле. У новорожденных мальчиков оно может вызывать острую задержку мочи, такую же, как при клапанах уретры;
- ранним симптомом, способствующим установлению диагноза у детей обоих полов, является пиелонефрит;
- поздние симптомы – дизурия, рецидивирующий цистит, ургентность.

В случае антенатального выявления сразу же после рождения для подтверждения диагноза проводят УЗИ, подтверждающее расширение мочеточника, который завершается в области верхнего полюса удвоенной почки. Кроме того, на УЗИ можно визуализировать уретероцеле в мочевом пузыре, с расширением мочеточника позади мочевого пузыря.

В этот момент важно оценить функцию верхнего полюса с помощью изотопной ренографии зоны интереса. Наиболее информативно сканирование с DMSA [960]. При магнитно-резонансной урографии можно определить морфологическое состояние верхнего полюса и нижних отделов, а также второй почки, но она не позволяет прогнозировать гистологию [961, 962]. Функциональная магнитно-резонансная урография позволяет оценить раздельную функцию почек с достаточно низкой вариацией у одного и разных исследователей [963]. Учитывая риск рефлюкса высокой степени, для его выявления в ипси- или контралатеральном мочеточнике и для оценки степени внутриуретрального пролапса уретероцеле обязательно проводят МЦУГ [964]. При затруднительной дифференциальной диагностике между уретероцеле и эктопическим мегауретером рекомендуется проводить уретроцистоскопию.

3.15.3.2. Эктопия мочеточника

В большинстве случаев эктопический мегауретер выявляют на УЗИ. В некоторых случаях диагноз можно заподозрить по клиническим проявлениям:

- у новорожденных: отделение мочи тонкой струйкой, пиурия и острый пиелонефрит;
- у девочек младшего возраста: постоянное недержание мочи помимо нормального мочеиспускания или значительное отделяемое из влагалища; в области меатуса может располагаться эктопическое отверстие [965];
- у мальчиков доподросткового возраста: клинически заболевание обычно начинается с развития эпидидимита, при пальцевом ректальном исследовании иногда пальпируется семенной пузырек.

Для оценки функции, выявления рефлюкса, исключения ипсилатерального сдавления нижнего полюса и обструкции уретры проводят УЗИ, изотопные исследования, МЦУГ, магнитно-резонансную урографию, МРТ с высоким разрешением и цистоскопию [966]. В некоторых случаях массивный эктопический мочеточник сдавливает мочевой пузырь, с картиной, похожей на псевдоуретероцеле [967].

При наличии у девочек постоянного минимального подтекания мочи с самого рождения, нормальной функции мочевого пузыря, полного опорожнения и отсутствии изменений при УЗИ следует заподозрить эктопию мочеточника. Для ее исключения рекомендуется проводить МРТ, как наиболее чувствительный метод [968].

3.15.4. Лечение

3.15.4.1. Уретероцеле

Сохраняются противоречия по выбору между консервативным ведением, эндоскопической декомпрессией, реимплантацией мочеточника, резекцией почки и удалением мочеточника при удвоении и полной первичной реконструкцией [969–973]. Выбор метода лечения зависит от следующих критериев: клинического состояния пациента (например, наличия уросепсиса), его возраста, функции верхнего полюса почки, наличия или отсутствия рефлюкса, обструкции ипси- или контралатерального мочеточника, наличия обструкции шейки мочевого пузыря, вызванной уретероцеле, внутрипузырного расположения или эктопии, предпочтений родителей и хирурга [974]. В случае выявления уретероцеле на УЗИ показано профилактическое назначение антибиотиков до выполнения МЦУГ.

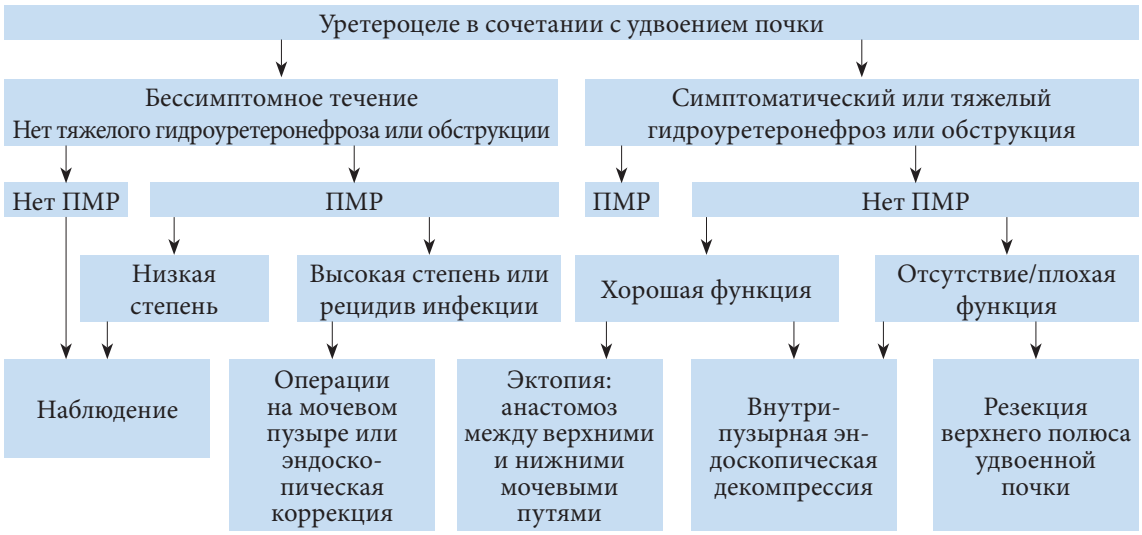
3.15.4.1.1. Раннее лечение

При наличии инфекции, сопровождающейся лихорадкой, и обструкции на уровне шейки мочевого пузыря рекомендуется немедленно провести эндоскопическое рассечение или пункцию уретероцеле. При клинически бессимптомном течении уретероцеле и отсутствии или снижении функции верхнего полюса без выраженной обструкции нижнего полюса и без инфравезикальной обструкции рекомендуется в профилактических целях назначить антибиотики, пока не потребуется хирургическое лечение. Декомпрессия расширенной чашечно-лоханочной системы облегчает последующее выполнение реконструктивной операции [975, 976].

3.15.4.1.2. Повторное обследование

При отсутствии симптомов, инфравезикальной обструкции, тяжелого гидроуретеронефроза верхнего полюса или рефлюкса высокой степени (> III) можно проводить консервативное лечение [974, 977]. По данным метаанализа, дополнительные хирургические вмешательства чаще требуются после эндоскопического рассечения внепузырного уретероцеле по сравнению с внутрипузырным уретероцеле [970]. Они необходимы при неэффективности декомпрессии, наличии выраженного рефлюкса либо обструкции ипси- или контралатерального мочеточника и/или обструкции шейки мочевого пузыря или сохранении уретероцеле [978].

Объем хирургического лечения может быть различным, от резекции верхнего полюса до полной ипсилатеральной реконструкции НМП [973, 979–981]. При эктопии уретероцеле с тяжелым гидроуретеронефрозом и отсутствии рефлюкса эффективность первичного доступа к верхним мочевыводящим путям без эндоскопической декомпрессии (резекция верхнего полюса при удвоении, пиело/уретеростомия и удаление мочеточника, дренирующего верхний полюс) может достигать 80% [974, 982]. Другим вариантом является реконструкция НМП у пациентов с плохо или нефункционирующим верхним полюсом [983]. В настоящее время, несмотря на успешные операции, некоторые авторы считают, что некоторым пациентам хирургическое лечение не показано [984], поскольку менее агрессивные методы и консервативное ведение со временем дают сопоставимые функциональные результаты [985].



Обструкцией считается расширение мочеточника, дренирующего нижний полюс удвоенной почки или контралатеральную почку при отсутствии рефлюкса или обструктивный тип кривой на диуретической ренографии.

Рис. 10. Алгоритм лечения уретероцеле с удвоением почки в возрасте после 3–6 месяцев [974]

3.15.4.2. Эктопия мочеточника

В большинстве случаев в верхнем полюсе развивается дисплазия, поэтому в ряде случаев показана геминефроуретерэктомия. Различные варианты лечения имеют свои преимущества и недостатки. При отсутствии функции верхнего полюса и рецидивных ИМВП показана геминефроуретерэктомия. Варианты лечения при целесообразности сохранения функции верхнего полюса включают реконструкцию мочеточника (реимплантация/уретероуретероанастомоз/уретеропиелоанастомоз) и удаление мочеточника, дренирующего верхний полюс. Все методы лечения можно проводить открытым или лапароскопическим доступом [986–989]. К настоящему времени не определено, какой из доступов предпочтительнее [990]. Пациентам с двусторонней эктопией мочеточников (очень редкая патология) необходима индивидуальная тактика лечения в зависимости от пола и функции почек и мочевого пузыря. Обычно в таких случаях отмечается несостоятельность шейки мочевого пузыря [991].

3.15.5. Резюме по данным литературы и рекомендации по обструктивной патологии при удвоении почки: уретероцеле и эктопия мочеточника

Резюме по данным литературы	УД
Уретероцеле и эктопия мочеточника связаны с полным удвоением полостной системы, но они также могут встречаться и при отсутствии удвоения	1
В большинстве случаев у детей младшего возраста (первые годы жизни) диагноз устанавливается при УЗИ	1
У детей более старшего возраста методы диагностики зависят от клинических симптомов	1
Тактика включает консервативное лечение, эндоскопическую декомпрессию, частичную нефруретерэктомию при удвоении почки и полную первичную реконструкцию. Выбор лечения зависит: • от клинического состояния пациента (например, наличия уросепсиса); • возраста; • функции верхнего полюса почки; • наличия или отсутствия рефлюкса, обструкции ипси- или контралатерального мочеточника; • наличия обструкции шейки мочевого пузыря, вызванной уретероцеле; • наличия внутрипузырного или эктопического уретероцеле; • предпочтений родителей и хирурга	3

Рекомендации			**УД**	**СР**
Уретероцеле	Диагностика	Для оценки функции, выявления рефлюкса, исключения ипсилатерального сдавления нижнего полюса и обструкции уретры необходимо выполнить УЗИ, радионуклидные исследования (MAG III/DMSA), МЦУГ, магнитно-резонансную урографию, МР с высоким разрешением и цистоскопию	3	Слабая
	Лечение	Выбор лечения зависит от симптомов, функции и наличия рефлюкса, а также предпочтений хирурга и родителей: наблюдение, эндоскопическая декомпрессия, реимплантация мочеточника, частичная нефруретерэктомия, полная первичная реконструкция	3	Слабая
		Пациентам с уретероцеле, вызывающим обструкцию, показана ранняя эндоскопическая декомпрессия		
Эктопия мочеточника	Диагностика	Для постановки диагноза необходимо выполнить УЗИ, сканирование с DMSA, МЦУГ или МРТ	3	Слабая
	Лечение	При отсутствии функции почки и рецидивных ИМВП показана геминефроуретерэктомия. При целесообразности сохранения функции верхнего полюса почки варианты лечения включают реимплантацию мочеточника, уретероуретероанастомоз и уретеропиелоанастомоз	3	Слабая

3.16. Нарушения полового развития

3.16.1. Введение

Ранее называвшиеся «интерсексуальные нарушения» недавно были переименованы в согласованном документе в «нарушения полового развития» [992, 993].

Новая классификация появилась благодаря достижениям молекулярной генетики, выявившим причины патологического полового развития, и противоречиям между клиническим ведением и этическими вопросами. Противоречивые и уничижительные обозначения, например «псевдогермафродитизм» и «гермафродитизм», были переименованы с учетом новых патофизиологических данных. Более того, в классификацию включены некоторые заболевания, которые проявляются тяжелыми аномалиями строения мужских половых органов, например агенезией пениса, экстрофией клоаки, которые ранее не удавалось классифицировать. Предполагается, что термином «нарушения полового развития» следует обозначать врожденные заболевания, сопровождающиеся атипичным развитием хромосомных, гонадных или анатомических признаков пола.

Кроме того, в 2017 г. Парламентская ассамблея Совета Европы приняла резолюцию под названием «Обеспечение прав человека и устранение дискриминации против лиц с половыми органами смешанного типа» [994]. Парламентская ассамблея пришла к выводу, что большинство лиц с НПР физически здоровы и лишь ряд из них страдают от заболеваний, которые представляют угрозу жизни. Кроме того, превалирующее медицинское мнение состоит в том, что тело детей с НПР может и должно соответствовать парадигме мужчины или женщины, часто посредством хирургического и/или гормонального лечения, которое необходимо провести в максимально ранние сроки, чтобы ребенок рос в соответствии с полом, соответствующим телу. Парламентская ассамблея считает, что данный подход включает серьезные нарушения физической неприкосновенности, и во многих случаях это касается очень маленьких детей, которые не могут дать согласие и гендерная идентичность которых неизвестна.

По этой причине Парламентская ассамблея призывает государства – члены Совета Европы обеспечить эффективную защиту прав детей на физическую неприкосновенность и автономию тела и расширить права лиц с НПР следующим образом: не требующиеся по медицинским показаниям операции по «нормализации» пола, стерилизация и другие методы лечения без информированного согласия детей должны быть запрещены. Кроме того, необходимо обеспечить, чтобы за исключением случаев, когда имеется непосредственная угроза жизни, были отложены любые методы лечения, направленные на изменение половых характеристик ребенка, включая гонады, наружные или внутренние половые органы, до того момента, когда ребенок сможет участвовать в принятии решения, на основании права на самоопределение и принципа свободного и информированного согласия.

В качестве общего руководства рабочая группа рекомендует обращаться к согласованному документу, а также резолюции Парламентской ассамблеи. В этом разделе будут рассмотрены вопросы, необходимые практикующему детскому урологу, а также роль детского уролога в диагностике и лечении НПР.

В целом доказательная база по НПР в медицинской литературе невелика. Рандомизированных исследований не проводилось, и большинство работ были ретроспективными или описательными или отражают мнения экспертов. Исключением стали данные по риску развития рака половых органов, которые имеют высокий уровень доказательности [995].

НПР можно диагностировать в пренатальном, неонатальном и отдаленном периоде. Пренатальная диагностика основана на данных кариотипирования или УЗИ, неонатальная – наличии половых органов смешанного типа, а поздняя – раннем или позднем наступлении пубертатного периода. В настоящих рекомендациях сделан акцент на неонатальной диагностике, при которой основную роль играет детский уролог. При поздней диагностике мы обращаемся к эндокринологическим и гинекологическим рекомендациям по раннему и позднему пубертатному развитию, в которых роль детского уролога менее значима [996, 997].

При диагностике и лечении НПР требуется многопрофильный подход с участием генетиков, неонатологов, детских и взрослых эндокринологов, гинекологов, психологов, специалистов по этике и социальных работников. Каждый участник такого коллектива должен пройти специализацию по НПР, и всем вместе им нужно наблюдать достаточное количество пациентов, чтобы накопить необходимый опыт.

3.16.2. Современная классификация нарушений полового развития

После согласительной международной конференции по НПР и последующих статей, посвященных классификации различных вариантов НПР, опубликовано несколько документов, последний из которых подготовлен Всемирным обновленным консорциумом по НПР в 2016 г. [998]. Поскольку об-

ласть НПР постоянно развивается, а знания и точки зрения изменяются со временем, сделана попытка включить представителей широких групп, включая специалистов по психологической поддержке и адвокатов, с целью направить оказание помощи на получение оптимального качества жизни.

Согласно международному консенсусу 2005 г., НПР определяются как врожденные состояния, при которых нарушено развитие хромосомных, гонадных или анатомических признаков пола. Кроме того, сделаны следующие изменения терминологии.

Группа НПР 46XX ранее называлась псевдогермафродитизмом, гипервирилизацией женщин с кариотипом XX и маскулинизацией женщин с кариотипом XX. Подавляющее большинство случаев данной группы связаны с классической врожденной гиперплазией надпочечников и сопровождаются различной степенью маскулинизации. Среди всех вариантов НПР группа 46XX с врожденной гиперплазией надпочечников составляет около 80%. Данный вариант имеет крайне важное значение, поскольку может представлять угрозу жизни при сольтеряющей форме и обязательно требует экстренного лечения.

Группа НПР 46XY в прошлом называлась мужским псевдогермафродитизмом, гиповирилизацией мужчин с кариотипом XY и неполной маскулинизацией мужчин с кариотипом XY. Данная группа достаточно неоднородна и включает синдром частичной нечувствительности к андрогенам, а также синдром полной нечувствительности к андрогенам, ранее называемый тестикулярной феминизацией.

Группа НПР с мозаицизмом половых хромосом (45X, 45X/46XY, 47XXY) состоит из множества вариантов со смешанной дисгенезией гонад и с клинической точки зрения имеет самое важное значение. Многие дети имеют нормальный мужской фенотип, но в ряде случаев определяется асимметрия гениталий. Одна половина мошонки часто содержит гонаду, вероятно представляющую собой яичко, а вторая больше похожа на большую половую губу (наиболее вероятно дисгенетичная гонада), и в ней не пальпируется яичко.

Овотестикулярная группа НПР ранее называлась истинным гермафродитизмом вследствие наличия ткани яичников и яичек, что подразумевает сосуществование женских и мужских структур. Фенотип может значительно варьировать с наличием одно- или двустороннего неопущения гонад, которые могут быть представлены одним яичником и одним яичком или одним или двумя овотестисами.

Кроме того, добавлена группа негормональных/нехромосомных НПР, включая новорожденных с экстрофией клоаки, когда отсутствует передняя брюшная стенка над мочевым пузырем и кишечником, пациентов с афаллией и тяжелой формой микропениса. Последний вариант описывается как нормально сформированный половой член с длиной в вытянутом состоянии < 2,5 стандартных отклонений ниже среднего показателя [992, 993, 999].

Микропенис необходимо дифференцировать со скрытым и парусовидным пенисом, которые обычно имеют нормальный размер. Половой член измеряют в вытянутом состоянии по дорсальной поверхности от лобкового симфиза до кончика головки [993].

3.16.3. Диагностика

3.16.3.1. Неотложные неонатологические состояния

Первый этап – определить возможность НПР (табл. 10) и немедленно направить новорожденного в специализированный педиатрический центр, содержащий неонатологическое, генетическое, эндокринологическое и детское урологическое подразделения. Нельзя откладывать диагностику НПР 46XX, связанных с врожденной гиперплазией надпочечников, поскольку в данном случае требуется экстренное лечение вследствие риска летального исхода при сольтеряющей форме.

Таблица 10. Данные обследования новорожденного, свидетельствующие о возможном наличии НПР (по материалам Американской академии по педиатрии, с изменениями)

Внешние мужские признаки
Тяжелые гипоспадии, сопровождающиеся расщеплением мошонки
Неопущение яичка/яичек с гипоспадией
Непальпируемые яички с обеих сторон у внешне доношенного новорожденного мальчика
Внешние женские признаки
Гипертрофия клитора любой степени, непальпируемые половые органы
Вульва с единственным отверстием
Неопределенные признаки
Развитие половых органов по смешанному типу

3.16.3.2. Семейный анамнез и клиническое обследование

Необходимо подробно ознакомиться с семейным анамнезом, после чего проводится тщательное клиническое обследование, включая различные лабораторные анализы и методы визуализации (табл. 11).

Таблица 11. Диагностическое обследование новорожденных при нарушении полового развития

Анамнез (семейный, беременности, новорожденного)
Степень родства родителей
Наличие НПР или аномалий развития половых органов в анамнезе
Наличие в анамнезе неонатальной смерти
Первичная аменорея или бесплодие у других членов семьи
Воздействие андрогенов
Замедленное развитие, рвота, диарея у новорожденного
Физикальное обследование
Пигментация области гениталий и ареол
Гипоспадия или урогенитальный синус
Размер полового члена
Пальпируемые и/или симметричные половые органы
Артериальное давление
Исследования
Анализ крови: 17-гидрокситестостерон, электролиты, ЛГ, ФСГ, тестостерон, кортизол, АКТГ
Моча: стероиды надпочечников
Кариотип
УЗИ
Генитография
Проба со стимуляцией чХГ
Исследования чувствительности к андрогенам
Эндоскопия

АКТГ – адренокортикотропный гормон; чХГ – человеческий хорионический гонадотропин.

У новорожденных при развитии половых органов по смешанному типу важное значение имеет тщательное клиническое обследование. Кроме подробного описания половых органов необходимо указать данные пальпации и локализацию половых органов. Информация, получаемая при приведенных ниже обследованиях, помогает группе специалистов прийти к окончательному диагнозу. В некоторых случаях необходима фотография половых органов, но при этом необходимо проявить деликатность и получить согласие родителей [1000].

Пальпируемые половые органы. Следует помнить, что, если гонады можно пропальпировать, почти всегда они оказываются яичками; данный клинический признак позволяет практически исключить синдром НПР 46XX.

Половой член. Необходимо определить размер фаллоса. На основание лобковой кости кладут ватный шарик, после чего фаллос вытягивают и измеряют его длину.

Устье мочеполового синуса. Необходимо подробно его осмотреть. Выявляется ли только одно устье? Можно ли увидеть кольцо девственной плевы? Что напоминают складки в области слияния половых губ/мошонки; видны ли на складках рубчики и изменен ли их цвет?

УЗИ позволяет описать пальпируемые половые органы и выявить их, если они не пальпируются. Этот метод имеет низкую чувствительность и специфичность. При УЗИ можно оценить наличие мюллерова протока, включая структуры влагалища или маточки предстательной железы [1001, 1002].

Генитография позволяет получить дополнительную информацию по мочеполовому синусу. Насколько низко или высоко расположена область его слияния? Имеется ли удвоение влагалища?

В некоторых случаях показаны инвазивные методы исследования под общей анестезией.

При цистоскопии можно оценить строение мочеполового синуса и уровень его слияния между шейкой мочевого пузыря и самим пузырем. При цистоскопии также можно осмотреть влагалище или маточку предстательной железы, например, важным может быть обнаружение над влагалищем шейки матки.

Лапароскопия необходима для окончательной диагностики при непальпируемых половых органах и наличии мюллерова протока. По показаниям можно провести биопсию гонад [1003, 1004].

Данные исследования позволяют дифференцировать различные варианты НПР и быстро диагностировать врожденную гиперплазию надпочечников, которая чаще всего связана с НПР и может представлять угрозу для жизни в течение первых дней после рождения в случае сольтеряющей формы.

3.16.4. Определение половой принадлежности

В настоящее время очевидна обязательная открытая и полная коммуникация с ухаживающими лицами и в конечном счете детьми. Каждому пациенту требуется обучение и психологическая поддержка, чтобы понять свое состояние, относиться к обществу и установить взаимоотношения. Отсутствие данных по исходам и различные предпочтения делают крайне затруднительным определение необходимости и сроков операций на гонадах или половых органах. Необходимо принимать совместное решение, сочетая экспертные знания и право пациента принимать полностью информированное решение. Это включает процесс обучения, объяснение рисков/преимуществ, формулирование неопределенностей в лечении и результатах НПР и предоставление времени пациенту и семье для оценки рисков и преимуществ каждого из вариантов лечения. Целью всех участников процесса должна быть индивидуализация подхода и определение приоритетов для каждого пациента.

Тем не менее неблагоприятные исходы привели к рекомендациям откладывать ненужную операцию до того возраста, когда пациент сможет дать информированное согласие. Операции, которые изменяют внешний вид, не носят экстренного характера. Недавно Парламентская ассамблея Совета Европы, Европейское общество по детской урологии (ESPU) и Общество детской урологи представили свои позиции в дебатах по хирургическому лечению НПР [994, 1005, 1006].

В открытом письме в Совет Европы Европейское общество детской урологии выразило свое отношение к указанной выше резолюции и сконцентрировалось на тревожных вопросах, касающихся медико-хирургической помощи детям с НПР. В нем утверждается, что проведение хирургических вмешательств у детей с НПР только при наличии экстренных показаний противоречит определению здоровья Всемирной организации здравоохранения, согласно которому здоровье означает не только отсутствие заболеваний, но представляет собой намного более широкую концепцию и включает физические, психологические и социальные домены. Это особенно касается детей, поскольку благоприятные физические, социальные и эмоциональные условия являются критическими факторами для оптимального роста и развития, позволяя детям полностью достигать своего потенциала во взрослом возрасте. Поскольку социальные и эмоциональные взаимодействия с родителями или ухаживающими лицами, которые представляют собой наиболее важных взрослых в жизни ребенка, формируют основу для их будущего, лечение детей с НПР можно наилучшим образом организовать в рамках многопрофильных центров оказания пациент- и семья-ориентированной помощи, в атмосфере открытости, обязательств и доверия. Врачи, которые ежедневно занимаются лечением детей с различными врожденными аномалиями, а также родители или ухаживающие лица привержены текущему, а также будущему здоровью и самочувствию детей. В отличие от того, что утверждается в рекомендациях, родители и ухаживающие лица косвенно действуют в наилучших интересах детей и их необходимо считать полноправными представителями и не следует пренебрегать их мнением, устанавливая запреты относительно информированного решения, которое они принимают от своего имени. Наконец, в открытом письме Европейское общество детской урологии выступает за сохранение открытого диалога с профессионалами, работающими в специализированных многопрофильных центрах оказания пациент- и семья-ориентированной помощи, а также с обществами пациентов, для которых настоящая резолюция признана надежной основой [1007].

3.16.5. Риск развития опухоли

У детей с НПР повышен риск развития злокачественных герминогенных опухолей по сравнению с общей популяцией [1008].

Убедительно показано, что наибольший риск (30–50%) наблюдается при состояниях, характеризующихся НПР, включая неполное развитие яичек в комбинации с полной блокадой созревания эмбриональных стволовых клеток у пациентов с дисгенезией гонад 46XY и ряда больных с НПР 45X/46XY. Напротив, при нарушении биосинтеза тестостерона и действия андрогенов риск развития карциномы *in situ* в детском возрасте значительно ниже (1–15%) и она имеет ограниченную тенденцию к прогрессированию до инвазивных образований [1009]. В отношении тактики, для первичного обследования можно выполнить биопсию яичка во время возможной орхипексии с последующим регулярным самообследованием и ежегодным выполнением УЗИ [995].

3.16.6. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению нарушений полового развития

Рекомендации	СР
Лечением нарушений полового развития должна заниматься многопрофильная команда	Сильная
Необходимо направлять детей в специализированные центры, в которых работают неонатологи, детские эндокринологи, детские урологи, детские психологи и возможен переход ко взрослым специалистам	Сильная
Любой новорожденный с развитием половых органов по смешанному типу требует экстренного лечения, поскольку соль-теряющая форма врожденной гиперплазии надпочечников 46XX у девочек может быть летальной	Сильная

3.17. Врожденная обструкция нижних мочевыводящих путей

Введение

Термин «врожденная обструкция нижних мочевыводящих путей» используется для описания внутриутробных изменений, когда при ультразвуковом скрининге выявляется расширение верхних и нижних мочевыводящих путей. В этот период диагностика осуществляется только по данным УЗИ. Существует широкий спектр состояний, которые могут вызывать внутриутробное расширение мочевыводящих путей. Послеродовые диагнозы включают клапаны задней уретры (КЗУ) в 58–63% случаев, атрезию/дисплазию уретры в 9%, стеноз уретры в 3–7%, клапаны передней уретры менее чем в 1%, синдром сливового живота в 25% и рефлюкс с дилатацией ВМП в 13% случаев. Клоака выявляется у 5–15% пациентов, уретероцеле – у 1–2%, мегацистис-микроколон-интестинальный гипоперистальтический синдром – в 1–3%, а синдром «мегацистис–мегауретер» – в 1% случаев [1010–1013].

Мегацистис

В первом триместре диагноз мегацистиса устанавливается, если продольный размер мочевого пузыря ≥ 7 мм, а во втором и третьем триместрах – при увеличении объема мочевого пузыря при отсутствии опорожнения при выполнении УЗИ в течение не менее 40 минут. В 2/3 случаев мегацистис развивается вторично к врожденной обструкции НМП; остальные случаи связаны с генетическими синдромами, аномалиями развития или хромосомными аномалиями, включая аноректальные мальформации [1014]. В недавно опубликованном систематическом обзоре показано, что не менее чем в 45% случаев имеется олигогидрамнион, а в 15% – хромосомные аномалии, преимущественно трисомия по 13, 18 или 21-й хромосоме. Окончательным диагнозом были КЗУ (57%), атрезия/стеноз уретры (7%), синдром сливового живота (4%), мегацистис-микроколон-интестинальный гипоперистальтический синдром (1%), клоака (0,7%) и неуточненная патология (36,5%). В 50% случаев беременность прерывалась [1015].

Прогноз плода зависит от основной патологии, срока при диагностике, наличия олиго-, ангидрамниона и объема мочевого пузыря. Fontanella и соавт. разработали систему стадирования обструкции НМП. Они описали три группы: тяжелая (объем мочевого пузыря ≥ 5,4 см3 и/или олиго-, ангидрамнион до 20 недель), средняя (объем мочевого пузыря < 5,4 см3 и/или нормальный объем амниотической жидкости в 20 недель) и легкая (нормальный объем амниотической жидкости в 26 недель) [1016]. Данную систему стадирования можно использовать для прогнозирования перинатальной смертности и постнатальной скорости клубочковой фильтрации. По данным другого систематического обзора по прогнозу пациентов с мегацистисом, общая частота спонтанного внутриутробного разрешения составляет 32%, и она выше при раннем выявлении мегацистиса (до 18 недель; 40 и 12%) [1017].

3.17.1. Клапаны задней уретры

3.17.1.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

КЗУ – одна из немногих врожденных аномалий мочевыводящих путей, опасных для жизни. Она выявляется в период новорожденности. В систематическом обзоре показано, что риск хронической болезни почек при КЗУ повышен до 32%, а терминальной стадии хронической почечной недостаточности – до 20% [1018]. Почти 17% случаев почечной недостаточности у детей связаны с КЗУ [1019]. Частота развития КЗУ составляет 1 случай на 7000–8000 рожденных живых детей [1011, 1020].

3.17.2. Классификация

3.17.2.1. Клапан уретры

Несмотря на недавно предпринятые попытки создать новые классификационные термины, например «врожденная обструктивная мембрана в задней части уретры» [1021], чаще всего используется

классификация, предложенная автором Hugh Hampton Young [1022]. Он выделил три категории: тип I, тип II и тип III. Однако в настоящее время показано, что обструктивными типами являются только I и III типы. Поскольку тип II больше напоминает складку и не вызывает обструкции, его больше не называют клапаном. Hampton Young описал типы I и III следующим образом.

Тип I (90–95%). «Наиболее частый тип, представляющий собой гребень, который расположен на дне уретры, переходит в семенной бугорок, направляется вперед и разделяется на два отростка в области бульбомембранозного соединения, напоминающих зубья вилки. Эти отростки продолжаются в виде тонких мембранозных листков, направляются кверху и вперед и могут прикрепляться к уретре по всей ее окружности. Принято считать, что спереди клапаны полностью сливаются и единственный открытый канал остается только по задней стенке уретры. Однако не во всех случаях наблюдается полное слияние клапанов спереди, и в этом месте между складками остается небольшой участок разделения» [1022].

Тип III. «Существует и третий тип, при котором клапаны расположены на различных уровнях задней части уретры и не имеют столь явной связи с семенным бугорком. Это обструктивное образование прикрепляется к уретре по всей окружности, оставляя небольшое отверстие в центре» [1011]. Описанную поперечную мембрану связывают с неполным растворением мочеполовой части клоакальной мембраны [1023]. Эмбриологическое происхождение клапанов уретры плохо изучено. Эта мембрана может быть патологическим включением мезонефрических протоков в клоаку плода [1024].

3.17.3. Диагностика

Обструкция выше уровня уретры может в различной степени влиять на функцию мочевыводящих путей в целом.

- Простатическая часть уретры оказывается растянута, а семявыбрасывающие протоки могут быть расширены вследствие рефлюкса мочи.
- Шейка мочевого пузыря гипертрофирована и ригидна.
- В гипертрофированном мочевом пузыре иногда образуется большое количество дивертикулов.
- Почти во всех случаях клапаны сопровождаются расширением ВМП с обеих сторон. Это может быть обусловлено как самим по себе клапаном и высоким давлением в мочевом пузыре, так и обструкцией пузырно-мочеточникового соединения гипертрофированным мочевым пузырем.
- Если имеется вторичный рефлюкс, функция пораженной почки в большинстве случаев снижена.

При антенатальном УЗИ наличие клапана уретры можно выявить по двустороннему гидроуретеронефрозу и растянутому мочевому пузырю. Наличие расширения задней части уретры и утолщения стенки мочевого пузыря (симптом «замочной скважины») может свидетельствовать о КЗУ [1025]. При повышенной эхогенности почки, расширении мочевыводящих путей и олигогидрамнионе диагноз «клапаны задней уретры» становится весьма вероятным.

Диагноз «клапаны задней уретры» подтверждают с помощью МЦУГ. Это исследование имеет большое значение при любых подозрениях на инфравезикальную обструкцию, поскольку при мочеиспускании хорошо визуализируется анатомическое строение уретры. Вторичный рефлюкс выявляют не менее чем в 50% случаев КЗУ [1026]. Рефлюкс при КЗУ всегда сопровождается дисплазией почек. Принято считать, что рефлюкс в почечной единице выполняет функцию «выпускного клапана», который защищает вторую почку, тем самым улучшая прогноз [1027]. Другими типами механизмов «выпускного клапана» могут быть дивертикулы в мочевом пузыре и экстравазация мочи, в том числе с развитием мочевого асцита [1028]. Однако в отдаленном периоде этот предположительно защитный механизм не обеспечивает статистически значимого различия по сравнению с другими вариантами КЗУ [1029, 1030].

Для оценки функции почек важно провести реносцинтиграфию с раздельной оценкой функции почек (сканирование с DMSA или MAG3). В первые несколько дней необходимо тщательно контролировать уровень креатинина, азота мочевины крови и электролитов. Лечение проводится с участием многопрофильной команды, включая детского нефролога. Необходимо помнить о связи между КЗУ и неопущением яичка и/или паховой грыжей [1031]. Частота неопущения яичек при КЗУ выше в 10 раз и составляет 12–17% [1032].

3.17.4. Лечение

3.17.4.1. Лечение в антенатальном периоде

Почти 40–60% случаев КЗУ диагностируют до рождения [1033]. Вследствие внутриутробной обструкции снижается диурез, что в свою очередь может приводить к олигогидрамниону. Амниотиче-

ская жидкость требуется для нормального развития легких, и ее отсутствие приводит к гипоплазии легких с развитием опасных для жизни осложнений. Предпринимаются попытки лечения плода с КЗУ во внутриутробном периоде.

Поскольку дисплазия почек необратима, важно выявить плоды с хорошей функцией почек. Прогностически благоприятные признаки включают уровень натрия < 100 ммоль/л, хлорида < 90 ммоль/л, осмолярности < 200 мосм/л в трех образцах мочи, взятых у плодов в различные дни [1034]. Анализы мочи до 23-й недели гестации (на β2-микроглобулин, натрий, хлорид и кальций) позволяют определить пациентов, которым необходимо проводить внутриутробные вмешательства, и больных, у которых эффективность лечения будет минимальной [1035]. Состояние амниотической жидкости, изменения почек, а также биохимические анализы мочи позволяют консультировать пациентов.

После установки везикоамниотического шунта частота осложнений составляет 21–59%, смещения шунта – почти 44%, развития почечной недостаточности > 50%, смертность – 33–43% [1034, 1036, 1037]. Хотя шунтирование эффективно в коррекции олигогидрамниона, оно не влияет на исход и отдаленные результаты пациентов с КЗУ [1036, 1037]. В рандомизированном исследовании PLUTO-trail, а также метаанализе не показано положительного влияния шунта на функцию почек при длительном наблюдении [1038, 1039]. Цистоскопия с лазерной абляцией имеет высокую частоту осложнений, и в литературе отсутствуют данные по его эффективности [1040, 1041]. Небольшое количество пациентов и дизайн исследований не позволяют дать рекомендации.

3.17.4.2. Лечение в постнатальном периоде

Дренирование мочевого пузыря. У мальчиков, родившихся с подозрением на КЗУ, необходимо дренировать мочевой пузырь и по возможности немедленно провести МЦУГ. Катетеризацию у новорожденных проводят катетером без баллона, предпочтительно питательной трубкой. Цель проведения МЦУГ – уточнить диагноз и подтвердить, что катетер установлен в мочевой пузырь, а не в заднюю уретру. Альтернативным методом является установка цистостомы, выполнение МЦУГ и сохранение катетера до стабилизации состояния новорожденного, позволяющей провести эндоскопическое иссечение или резекцию клапана.

Абляция клапана. Если клиническое состояние новорожденного стабилизировано и уровень креатинина снизился, следующий этап лечения заключается в устранении инфравезикальной обструкции. В случае, если размер уретры не позволяет безопасно провести небольшие фетальные цистоскопы и резектоскопы, рекомендуется установить цистостому до момента, когда можно будет выполнить абляцию. В настоящее время разработаны мелкие педиатрические цистоскопы и резектоскопы, позволяющие либо иссечь, либо резецировать клапан в положениях на 4–5, 7–8 или 12 часах либо во всех трех положениях, в зависимости от предпочтений хирурга. Важно избежать обширной электрокоагуляции, поскольку самым частым осложнением абляции является развитие стриктур. В двух исследованиях показана более низкая частота стриктур при использовании холодного ножа по сравнению с электрокоагуляцией [1042, 1043]. Для оценки эффективности лечения в течение трех месяцев после первичного лечения следует выполнить УЗИ почек и оценить функцию почек или провести контрольную МЦУГ или цистоскопию, в зависимости от клинического течения [1044–1046].

Везикостомия. Если возраст и/или состояние ребенка не позволяют провести эндоскопическую операцию, для временного дренирования мочевого пузыря проводят везикостомию. Если вначале была установлена цистостома, ее можно сохранить на 6–12 недель. Чрескожная везикостомия позволяет достичь улучшения или стабилизации состояния ВМП более чем в 90% случаев [1047]. Хотя существуют опасения, что такая процедура может снижать податливость или вместимость мочевого пузыря, до настоящего времени не получено убедительных данных в пользу этого предположения [1048, 1049]. Более того, показано, что у пациентов с КЗУ и стадией III хронической болезни почек установка цистостомы в сочетании с абляцией клапана не дает преимуществ перед деривацией мочи в отношении частоты прогрессирования до терминальной стадии хронической почечной недостаточности [1050].

Отведение мочи на уровне ВМП. Если дренирования мочевого пузыря оказывается недостаточно для дренирования ВМП, показано отведение мочи на уровне ВМП. Оно может быть эффективным на фоне рецидивирующих инфекций ВМП, отсутствия улучшения функции почек и/или повышения степени дилатации ВМП, несмотря на адекватное дренирование мочевого пузы-

ря. Выбор метода деривации зависит от предпочтений хирурга и включает петлевую уретеростомию на уровне ВМП, кольцевую уретеростомию, концевую уретеростомию, пиелостомию, причем каждому методу свойственны свои преимущества и недостатки [1051–1053]. Деривация мочи позволяет замедлить прогрессирование до терминальной стадии хронической почечной недостаточности [1050]. Реконструктивные вмешательства можно проводить только после максимально возможного восстановления функции ВМП.

Рефлюкс при КЗУ встречается очень часто (до 72% случаев) и является двусторонним почти в 32% случаев [1054]. В течение первых месяцев жизни необходимо проводить антибактериальную профилактику, особенно при высокой степени рефлюкса [777], а пациентам с фимозом рекомендуется выполнять обрезание для снижения риска ИМВП [1055]. К настоящему времени не проводилось рандомизированных исследований в поддержку этих рекомендаций у больных с КЗУ. По данным исследования (n = 18), раннее назначение оксибутинина позволяет улучшить функцию мочевого пузыря [1056]. Рефлюкс высокой степени в большинстве случаев сопровождается нарушением функции почки и считается плохим прогностическим фактором [1057, 1058]. В раннем удалении почечной единицы нет необходимости, если только она не вызывает осложнений. Кроме того, в ряде случаев требуется аугментация мочевого пузыря, для которой можно использовать мочеточник [1059]. Нарушение функции почек при нескорректированной обструкции и большой объем диуреза (полиурия) могут приводить к перерастяжению мочевого пузыря в ночное время. Установка уретрального катетера на ночь оказывает положительное влияние на гидронефроз и функцию почек [1060, 1061]. При большом объеме остаточной мочи в дневное время эффективна чистая периодическая катетеризация [1062, 1063]. Если пациенты не хотят или не могут выполнять периодическую катетеризацию, хорошей альтернативой служит стома Митрофанова [1064].

3.17.5. Наблюдение

Описан ряд прогностических факторов. В литературе представлены различные показатели надира креатинина (0,85–1,2 мг/дл (нмоль/л)) [1065–1068]. Кроме того, прогностическое значение имеет количество паренхимы почки (общая площадь паренхимы почки) и ее качество (корково-мозговая дифференциация и эхогенность) при первом постнатальном УЗИ [1069].

Детям с КЗУ обязательно проводится пожизненное наблюдение, поскольку у них достаточно часто встречается дисфункция мочевого пузыря (клапанный мочевой пузырь) и значительной проблемой является позднее формирование механизма удержания мочи в дневное или ночное время [1026, 1070, 1071]. По данным литературы, уродинамические исследования играют важную роль в лечении пациентов с клапанами мочевого пузыря, особенно при подозрении на дисфункцию мочевого пузыря [1072, 1073]. Дисфункция обусловлена недостаточным ощущением степени наполнения, плохой растяжимостью мочевого пузыря, нестабильностью детрузора, полиурией (особенно в ночное время), а также их сочетанием. Холиноблокаторы позволяют улучшить функцию мочевого пузыря у пациентов с его нестабильностью, хотя терапия связана с низким риском обратимой недостаточности детрузора (у трех из 37 больных в одном из исследований) [1074, 1075]. У пациентов с плохим опорожнением мочевого пузыря для снижения объема остаточной мочи рекомендуется назначать альфа-блокаторы. Их эффективность показана в исследовании, включавшем 42 пациентов, которые получали теразозин (средний объем остаточной мочи уменьшился с 16 до 2 мл) [1076]. В другом исследовании подтверждена эффективность тамсулозина [1077]. Рабочая группа не достигла консенсуса по показаниям к рассечению шейки мочевого пузыря и его эффективности. Высокий минимальный уровень креатинина и тяжелая дисфункция мочевого пузыря представляют собой факторы риска проведения заместительной почечной терапии [1078, 1079]. Проведение трансплантации почки у таких больных безопасно и эффективно [1080, 1081]. Ухудшение функции трансплантата в основном связано с дисфункцией НМП [1080]. На рис. 11 представлен алгоритм обследования и лечения КЗУ.

В литературе представлены ограниченные данные по сексуальной функции и фертильности у пациентов с КЗУ, свидетельствующие о некоторых нарушениях, особенно в случае проведения диализа [1082, 1083]. В литературном обзоре у большинства пациентов сохранена хорошая эректильная функция (74–94%), а показатели фертильности не отличаются от показателей в общей популяции [1084]. Следует учитывать отрицательное влияние на фертильность, поскольку при КЗУ повышен риск двустороннего неопущения яичек, рецидивирующего эпididимита и терминальной стадии хронической почечной недостаточности [1082].

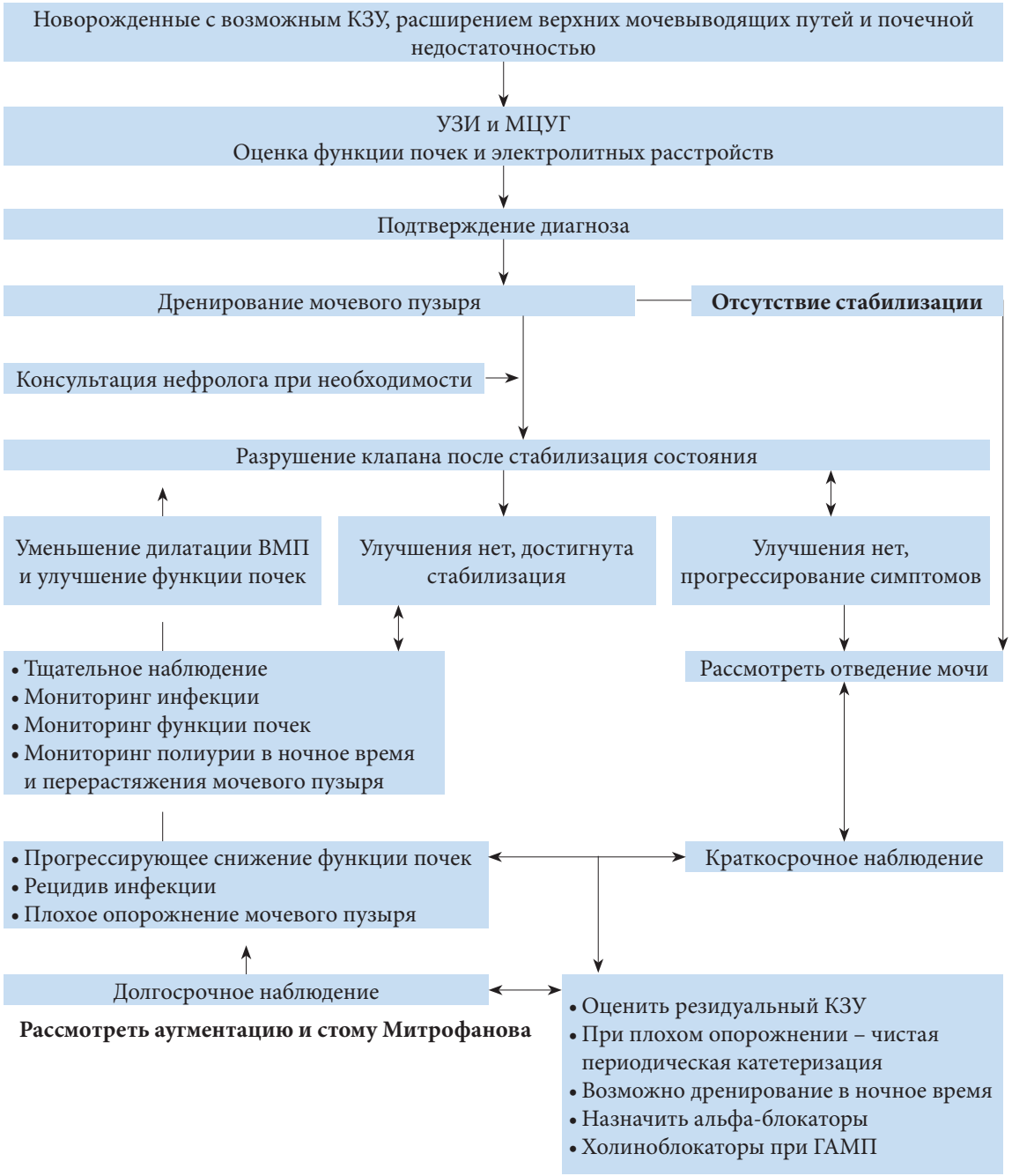


Рис. 11. Алгоритм обследования, лечения и наблюдения новорожденных с возможным КЗУ

3.17.6. Резюме

КЗУ – это одна из немногих врожденных аномалий мочевыводящих путей, опасных для жизни, которая развивается в период новорожденности и, несмотря на оптимальное лечение, может приводить к развитию почечной недостаточности почти в 1/3 случаев. Наличие клапана уретры в неонатальном периоде можно выявить по двустороннему гидроуретеронефрозу и растянутому мочевому пузырю. Диагноз «клапаны задней уретры» подтверждают с помощью МЦУГ. Для оценки функции почек необходимо провести реносцинтиграфию с раздельной оценкой функции почек, а уровень креатинина > 80 ммоль/л коррелирует с неблагоприятным прогнозом.

Постнатальное лечение включает дренирование мочевого пузыря уретральным катетером или цистостомой либо эндоскопическое рассечение клапана при стабильном состоянии больного. Если ребенок слишком маленький и/или слишком слабый для эндоскопического лечения, показана везикостомия. В случаях, когда дренирования мочевого пузыря недостаточно для улучшения функции ВМП, рекомендуется отведение мочи на уровне ВМП.

Детям с КЗУ обязательно проводится пожизненное наблюдение, поскольку у них достаточно часто встречается дисфункция мочевого пузыря, которая может привести к прогрессирующему

нарушению функции ВМП при неадекватном лечении. В отдаленном периоде примерно у 10–47% больных развивается терминальная стадия хронической почечной недостаточности. Проведение трансплантации почки у таких больных безопасно и эффективно.

Клапаны передней уретры (КПУ)

КПУ представляют собой полоску ткани полулунной или ирисоподобной формы на вентральной поверхности уретры. Они могут быть изолированными, сочетаться с дивертикулами уретры или ошибочно за них приниматься. Этиология изолированных КПУ связана с врожденной обструкцией уретры, нарушением слияния головчатой и пенильной уретры, врожденным кистозным расширением периуретральных желез или разрывом дистальной губы сирингоцеле [1085]. КПУ встречаются реже, чем КЗУ. КПУ могут располагаться в бульбозном отделе уретры, пеноскротальном углу или пенильном отделе. Симптомы включают слабую струю мочи, раздувание полового члена, ИМВП или гематурию. КПУ классифицируются по Firlit и соавт. в зависимости от наличия дивертикула и расширения уретры и мочевыводящих путей [1086]. Диагноз основан на МЦУГ, при которой может выявляться расширение или удлинение задней уретры, расширение передней уретры, утолщенная трабекулярная стенка мочевого пузыря, гипертрофированная шейка мочевого пузыря, ПМР и дивертикулы уретры. В сомнительных случаях показана восходящая уретрография, при которой определяется линейный дефект наполнения по вентральной стенке, расширение уретры, заканчивающееся гладкой выпуклостью, или резкое изменение диаметра расширенной уретры на МЦУГ [1087]. Лечение, как правило, включает эндоскопическую аблацию клапана. В отдельных случаях можно выполнить временную деривацию мочи, пока ребенок не подрастет, чтобы можно быть выполнить эндоскопическое лечение. При очень крупных дивертикулах и патологии спонгиозного тела показана открытая реконструкция. Почечная недостаточность развивается в 22% случаев, с наиболее высоким риском у пациентов с исходной азотемией, ПМР и ИМВП [1088].

Дивертикулы передней уретры

Типичные постнатальные признаки дивертикула передней уретры включают отек полового члена по вентральной поверхности (при надавливании появляется «ямка»), постмиктурическое подкапывание, затрудненное мочеиспускание, слабую струю мочи и рецидивирующие ИМВП [1089–1091]. Диагноз устанавливается по данным МЦУГ с или без восходящей уретрографии. При небольших дивертикулах можно выполнить эндоскопическое рассечение или марсупиализацию дистальной губы. При более крупных дивертикулах показано иссечение с наложением двухрядного шва на стенку уретры или марсупиализация с последующей уретропластикой. В случае уросепсиса или обструктивной уропатии необходимо установить цистостому. После улучшения клинического состояния можно вывести везикостому или проксимальную уретрокутанеостому до проведения реконструкции [1092, 1093]. Дивертикул дистально заканчивается губоподобным выпячиванием, которое можно ошибочно принять за клапан. Анатомически при КПУ губчатое тело нормально развито, а при дивертикулах передней уретры наблюдается его неполное формирование [1092].

Сирингоцеле

Железы Купера представляют собой две бульбоуретральные железы, расположенные в толще мочеполовой диафрагмы, которые выделяют слизь перед эякуляцией с обеих сторон через наружный сфинктер в уретру на 1–2 см дистальнее сфинктера. Сирингоцеле представляет собой кистозное расширение этих желез. Этиология может быть врожденной (ретенционная киста интрауретральной части протока) или приобретенной (вследствие травмы или инфекции). Сирингоцеле классифицируется как простое, без перфорации, с перфорацией и разрывом [1094]. Согласно более простой классификации, простое сирингоцеле, сирингоцеле с перфорацией и разрывом относят к открытому типу, а сирингоцеле без перфорации – к закрытому типу. При закрытом типе редко наблюдаются обструктивные симптомы, а открытый тип выступает в роли дивертикула и приводит к постмиктурическому подкапыванию, а иногда вызывает обструкцию, поскольку одна мембрана выступает в уретру [1095]. В отношении патофизиологии и лечения проще разделять сирингоцеле на вызывающее и не вызывающее обструкцию [1096]. В зависимости от типа сирингоцеле пациенты предъявляют жалобы на постмиктурическое подкапывание, выделения из уретры, ИМВП, боль в промежности, гематурию, обструктивное мочеиспускание, дизурию и задержку мочи. Диагноз устанавливается по данным антеградной и/или ретроградной уретрографии, при которой определяется кистозный дефект дистальнее предстательной железы. В случае сомнительного результата МЦУГ и восходящей уретрографии при планировании открытой реконструкции показано УЗИ и/или МРТ. Эндоскопическое вскрытие кисты при сирингоцеле является эффективным методом, вне зависимости от наличия обструкции [1097]. При невозможности эндоскопического лечения показана открытая реконструкция.

Воротник Кобба

Воротник Кобба представляет собой врожденную мембранозную стриктуру бульбозного отдела уретры. Он отличается от врожденного КЗУ и не связан с семенным бугорком. Воротник Кобба может развиваться вследствие персистенции мочеполовой диафрагмы [1098]. На МЦУГ определяется сужение проксимальной части бульбозного отдела уретры со складками, идущими в проксимальном направлении, расширение задней уретры, выраженная шейка мочевого пузыря и другие признаки инфравезикальной обструкции. Лечение заключается в эндоскопическом рассечении; при использовании холодного ножа частота рецидива ниже, чем после электроинцизии [1099].

Атрезия/гипоплазия уретры

Атрезия уретры у мужчин представляет собой врожденную, полную обструкцию уретры, вызванную мембраной, которая, как правило, расположена на уровне дистального конца простатического отдела уретры. Уретра дистальнее этой точки обычно гипоплазирована, возможно из-за отсутствия мочеиспускания во внутриутробном периоде [1100]. Атрезия уретры связана с расширением мочевого пузыря, ПМР, гидронефрозом и дисплазией почек [1101]. В большинстве случаев фенотипические проявления аналогичны синдрому сливового живота. Для увеличения шанса на выживание плода показана антенатальная коррекция [1102]. В литературе описана прогрессивная аугментация путем дилатации передней уретры (PADUA), однако в большинстве случаев требуется надлобковая деривация любого типа [1100, 1101].

Полипы задней уретры

Полипы задней уретры не вызывают антенатальный гидронефроз, но могут приводить к обструкции в более старшем возрасте. Они представляют собой полиповидные фиброэпителиальные образования на ножке, локализующиеся в задней уретре проксимальнее семенного бугорка. Полипы лежат на задней поверхности уретры, их край достигает шейки мочевого пузыря. Обструкция связана со смещением полипа во время мочеиспускания в дистальном направлении [1103]. Пациенты предъявляют жалобы на дизурию, гематурию и обструктивные симптомы, например слабую струю мочи и периодические эпизоды задержки. Диагноз устанавливается по данным МЦУГ и/или УЗИ, но подтверждается при уретроцистоскопии. Как правило, проводится эндоскопическое удаление полипа. По своей структуре полипы доброкачественные, и в литературе не описано случаев рецидива [1104, 1105].

3.17.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению клапанов задней уретры

Резюме по данным литературы	УД
КЗУ – это одна из немногих врожденных аномалий мочевыводящих путей, опасных для жизни, которая развивается в период новорожденности	1b
Несмотря на оптимальное лечение, может приводить к развитию почечной недостаточности почти в 1/3 случаев	2b
Двусторонний гидроуретеронефроз и растянутый мочевой пузырь на УЗИ могут свидетельствовать о КЗУ; диагноз подтверждают с помощью МЦУГ	2b
Уровень креатинина > 80 ммоль/л коррелирует с неблагоприятным прогнозом	2a
В отдаленном периоде примерно у 20% больных развивается терминальная почечная недостаточность вследствие первичной дисплазии и/или дальнейшего ухудшения состояния, связанного с дисфункцией мочевого пузыря. Проведение трансплантации почки у таких больных безопасно и эффективно при условии нормализации функции мочевого пузыря	2a

Рекомендации	УД	СР
УЗИ позволяет выявить КЗУ, но для подтверждения диагноза требуется МЦУГ	3	Сильная
Раздельную функцию почек оценивают при реносцинтиграфии с DMSA. Уровень креатинина представляет собой хороший прогностический маркер		Сильная
Установка везикоамниотического шунта для улучшения функции почек не показана	1b	Слабая
После дренирования мочевого пузыря и стабилизации состояния показана эндоскопическая аблация клапана	3	Сильная
Если ребенок слишком маленький для аблации клапана, вариантом дренирования мочевого пузыря может быть везикостомия		Сильная
Если дренирования мочевого пузыря недостаточно для улучшения функции ВМП и пациент остается нестабильным, показано отведение мочи на уровне ВМП		Сильная
Всем пациентам проводится пожизненное наблюдение в отношении функции мочевого пузыря и почек	3	Сильная

3.18. Травма в детской урологии

Травма представляет собой ведущую причину заболеваемости и смертности у детей, вызывая большее число летальных исходов, чем все другие причины [1106]. Около 3% детей обращаются в детские травматологические отделения с частым поражением органов мочеполовой системы [1107]. Они могут включать тупую травму при падении с высоты, дорожно-транспортных происшествиях, спортивные травмы, повреждения при драке или сексуальное насилие, а также проникающие ранения, обычно связанные с падением на острые предметы или при огнестрельном или ножевом ранении.

3.18.1. Травма почки у детей

3.18.1.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

При тупой травме живота чаще всего повреждается почка, на которую приходится около 10% всех тупых травм живота [1106].

После тупых травм дети чаще, чем взрослые, получают травму почки из-за особенностей анатомии. По сравнению со взрослой почкой в детском возрасте она больше по отношению ко всему телу и часто сохраняет дольчатое строение, поэтому тупая травма чаще приводит к локальному разрыву паренхимы. Почка у детей меньше защищена, чем у взрослых, в связи с меньшим количеством перирентального жира, более слабыми мышцами брюшного пресса и менее выраженной оссификацией и намного более эластичной и податливой грудной клеткой [1108].

Тупая травма почки обычно происходит при резком торможении, особенно при спортивной травме, падении с высоты и контакте с тупыми предметами. Замедление или размозжение приводит к контузии, разрыву или отрыву менее защищенной паренхимы почки у детей.

3.18.1.2. Классификация

Травмы почки классифицируют по шкале Американской ассоциации хирургов-травматологов (табл. 12) [1109].

Таблица 12. Классификация травм почки по шкале травмы почки Американской ассоциации хирургов-травматологов [1109]

Степень	Тип повреждения	Описание
I	Контузия	Микро- или макрогематурия
	Гематома	Отсутствие изменений при диагностических методах
II	Гематома	Подкапсульная гематома без тенденции к увеличению
	Разрыв	Разрыв коркового вещества менее 1,0 см
III	Разрыв	Разрыв коркового вещества более 1,0 см без разрыва чашечно-лоханочной системы
IV	Разрыв	Разрыв коркового вещества, мозгового вещества и чашечно-лоханочной системы
	Сосудистое	Повреждение сосудов
V	Разрыв	Полный разрыв почки
	Сосудистое	Отрыв ворот почки

3.18.1.3. Диагностика

У детей, которые получили тупую травму живота, поражение почки можно прогнозировать по данным анамнеза, физикального исследования и лабораторным изменениям. Поражение почки может сопровождаться напряженностью живота или по флангу, переломом нижних ребер, отростков или ножек позвонков, контузиями и ссадинами на теле и гематурией.

3.18.1.3.1. Гематурия

Гематурия является достоверным симптомом. При тяжелых травмах почки в 65% случаев развивается макрогематурия, в 33% – микрогематурия и только в 2% случаев она отсутствует [1110].

Рентгенологическое обследование детей с подозрением на травму почки остается противоречивым. В некоторых клиниках диагностика травмы почки основана на наличии гематурии, с порогом 50 эритроцитов в поле зрения при большом увеличении. Хотя этот порог может быть достоверным для значимой микрогематурии при травме, получено много данных о серьезных повреждениях почки с незначительной микрогематурией или ее отсутствием [1111]. В связи с этим необходимо учитывать все клинические аспекты, включая анамнез, физикальное исследование, наличие

сознания, общее клиническое состояние и лабораторные показатели, для определения алгоритма диагностики и показаний к методам визуализации.

3.18.1.3.2. Артериальное давление

Важно понимать, что дети в отличие от взрослых способны поддерживать артериальное давление даже при гиповолемии благодаря эластичности сосудистого русла и сердечным механизмам компенсации [1112]. Поскольку артериальное давление не является достоверным прогностическим фактором травмы почки у детей, в некоторых центрах рекомендуется проводить визуализацию мочевыводящих путей детям с гематурией любой степени после тяжелой травмы живота.

3.18.1.3.3. Выбор метода визуализации

В настоящее время КТ является наилучшим методом визуализации поражения почек у детей. КТ считается краеугольным камнем в стадировании тупых травм почки, особенно при определении тяжести травмы.

КТ-сканирование – это достаточно быстрый метод, который, как правило, требует введения контрастного вещества. Для определения экстравазации необходимо сделать вторую серию снимков, поскольку первая серия обычно заканчивается через 60 секунд после введения контраста и не позволяет визуализировать затеки. При острой травме в качестве скрининга и для динамического наблюдения можно использовать УЗИ, хотя его ценность при первичном обследовании ограничена. Стандартная экскреторная урография является хорошим альтернативным методом, если КТ недоступна. Она превосходит УЗИ, но уступает по диагностической ценности КТ.

3.18.1.4. Лечение

В современных условиях лечение травмы должно проводиться многопрофильной командой, которая включает педиатра, реаниматолога, хирурга, уролога и при необходимости других специалистов.

Стандартным подходом в лечении тупых травм почки стало нехирургическое консервативное лечение с постельным режимом, приемом жидкости и динамическим наблюдением. Даже при повреждении почки высокой степени консервативный подход эффективен и рекомендуется при стабильном состоянии. Однако такая тактика требует тщательного наблюдения, повторного выполнения КТ и динамической оценки общего состояния больного. По этой причине для оценки экстравазации рекомендуется выполнить качественную КТ с отсроченными снимками, чтобы избежать повторного исследования. При травме II степени и выше и стабильном состоянии пациента показано динамическое наблюдение. Через 48–72 часа после первичного обследования следует выполнить УЗИ, а при необходимости повторить КТ [1113]. Результаты систематического обзора поддерживают консервативное лечение детей с тупой травмой почки высокой степени. В настоящее время хирургическое лечение показано только при нестабильной гемодинамике. Малоинвазивные методы включают ангиоэмболизацию, стентирование и чрескожное дренирование (по показаниям) [1114]. Абсолютные показания к операции включают продолжающееся кровотечение в расширяющуюся или неограниченную гематому. К относительным показаниям относятся выраженная экстравазация мочи и большой объем поврежденной ткани почки [1115]. Авторы метаанализа составили следующие рекомендации: (1) при стабильной гемодинамике детям с тупой травмой почки любой степени настоятельно рекомендуется консервативное лечение вместо хирургического; (2) при стабильной гемодинамике у детей с травмой почки высокой степени (III–V по классификации AAST) при продолжающемся или отсроченном кровотечении настоятельно рекомендуется ангиоэмболизация вместо ревизии; (3) детям с травмой почки рекомендуется периодически измерять артериальное давление в течение длительного времени для диагностики артериальной гипертензии [1116]. Следует отметить, что в литературе нет данных по отдаленному риску развития артериальной гипертензии.

3.18.1.5. Рекомендации по диагностике и лечению травмы почки у детей

Рекомендации	**СР**
Методы визуализации необходимо проводить всем детям с тупой или проникающей травмой и гематурией любой степени, особенно при травме с резким торможением, прямой травме поясничной области или падении с высоты	Сильная
Быстрое спиральное КТ-сканирование проводится с целью диагностики и стадирования	Сильная
В большинстве случаев травму почки можно вести консервативно	Сильная
Абсолютные показания к хирургическому вмешательству включают нестабильность гемодинамики и травму почки V степени	Сильная

3.18.2. Травма мочеточника у детей

Травма мочеточника встречается редко, поскольку он хорошо защищен. Верхний отдел прикрыт близким расположением позвоночника и околопозвоночных мышц, а нижний отдел проходит за тазовыми костями. Кроме того, мочеточник имеет небольшой диаметр, хорошую эластичность и подвижность. Это объясняет тот факт, что повреждение мочеточника чаще возникает при проникающей травме, чем при тупой [1117]. Поскольку мочеточник – это единственный проводник мочи от почки к мочевому пузырю, любая травма угрожает функции ипсилатеральной почки.

3.18.2.1. Диагностика

Учитывая отсутствие классических клинических симптомов травмы мочеточника, важно проводить тщательное обследование с использованием различных методов визуализации. К сожалению, первичные методы диагностики, включая экскреторную урографию и КТ-сканирование, не обладают информативностью. В исследовании 11 разрывов лоханочно-мочеточникового сегмента показано, что в 72% случаев на экскреторной урографии не было изменений или они не позволяли установить диагноз [1117]. Диагностическую точность КТ можно улучшить при выполнении отсроченных снимков через 10 минут после введения контраста [1118]. Ретроградная пиелография является наиболее чувствительным методом.

В редких случаях диагностика проводится через несколько дней после травмы, когда мочевой затек вызывает боль в боку и животе, тошноту и фебрильную температуру.

Поскольку симптомы зачастую не позволяют установить диагноз, важно помнить о возможном нераспознанном повреждении мочевыводящих путей после тупой травмы живота у детей.

3.18.2.2. Лечение

Первичную пластику во время ревизии органов брюшной полости проводят редко. Методом выбора считаются малоинвазивные операции, особенно учитывая тот факт, что многие повреждения мочеточника диагностируются с опозданием. В таких случаях эффективно выполнение ЧПНС или чрескожного дренирования мочевого затека, а также стентирования мочеточника [1119]. Если эндоскопическое лечение невозможно, после первичной пластики разрыва мочеточника необходимо установить стент. Тактика при полном разрыве, отрыве мочеточника или его размозжении зависит от степени и локализации его повреждения. При достаточной длине здорового мочеточника можно выполнить первичный уретероуретероанастомоз. Если его выполнение невозможно, при дистальных травмах мочеточника проводится подшивание мочевого пузыря к поясничной мышце, пластика по Боари или даже нефропексия. Варианты лечения при травмах проксимального отдела включают трансуретероуретероанастомоз, аутотрансплантацию или замещение мочеточника сегментом кишечника или аппендиксом [1120].

3.18.2.3. Рекомендации по диагностике и лечению травмы мочеточника у детей

Рекомендации	**СР**
При подозрении на травму мочеточника проводится ретроградная пиелография	Сильная
Эндоскопическое лечение представляет собой метод выбора, включая стентирование или дренирование уриномы, чрескожно или посредством нефростомы	Слабая

3.18.3. Травма мочевого пузыря у детей

Мочевой пузырь у детей защищен меньше, чем у взрослых, поэтому он более склонен к травме, особенно при его наполнении, что связано со следующими факторами:

- мочевой пузырь расположен выше в брюшной полости и выступает над тазовыми костями;
- передняя брюшная стенка обеспечивает более слабую мышечную защиту;
- в тазу и брюшной полости вокруг мочевого пузыря меньше жировой клетчатки, которая амортизирует травму.

Тупая травма – самая частая причина серьезного повреждения мочевого пузыря. У взрослых травма мочевого пузыря обычно связана с переломом костей таза. Эта ситуация встречается реже у детей, поскольку мочевой пузырь расположен выше тазового кольца. В крупном проспективном исследовании показано, что только у 57% детей с переломом костей таза диагностируется травма мочевого пузыря по сравнению с 89% взрослых [1121].

3.18.3.1. Диагностика

Характерные признаки травмы мочевого пузыря включают боль и болезненность при пальпации в надлонной области, невозможность помочиться и макрогематурию (95% случаев). У пациентов с переломом костей таза и макрогематурией в 45% случаев выявляется разрыв мочевого пузыря [1122].

В некоторых случаях диагностика травмы мочевого пузыря может быть затруднительной. Для визуализации проводят стандартную рентгенографию или КТ при наполненном мочевом пузыре и после опорожнения. Ретроградное наполнение с помощью катетера дает оптимальные результаты. Несмотря на развитие КТ, для точной диагностики возможного повреждения мочевой пузырь должен быть наполнен [1123].

Тупую травму мочевого пузыря разделяют следующим образом:

- контузия с повреждением слизистой мочевого пузыря или детрузора, без нарушения целостности стенки или экстравазации, или
- разрывы, которые могут быть внутри- и внебрюшинными.

Из-за расположения мочевого пузыря и сильного повышения давления при травме у детей чаще встречаются внутрибрюшинные разрывы. В этих случаях травма происходит в самой слабой точке, в верхушке. Внебрюшинные разрывы возникают в нижней половине мочевого пузыря и почти всегда связаны с переломом костей таза. На цистограмме определяется экстравазация в перивезикальные мягкие ткани в виде пламени, а затек контраста ограничен тазом.

3.18.3.2. Лечение

Контузия обычно сопровождается различной степенью гематурии, и ее лечение заключается в установке уретрального катетера.

3.18.3.2.1. Внутрибрюшинные разрывы мочевого пузыря

Общепринятое лечение внутрибрюшинного разрыва мочевого пузыря включает открытую ревизию и ушивание дефекта. Для послеоперационного дренирования обязательно необходимо устанавливать цистостому. Последние данные свидетельствуют об эффективности трансуретрального дренирования, с более низким числом осложнений и коротким периодом катетеризации [1124]. Как правило, через 7–10 дней проводится повторная цистография для подтверждения заживления стенки мочевого пузыря.

3.18.3.2.2. Внебрюшинные разрывы

Методом выбора при внебрюшинных разрывах мочевого пузыря является консервативное лечение с установкой катетера на 7–10 дней. При вклинении костных фрагментов в мочевой пузырь их необходимо удалить с ушиванием и дренированием мочевого пузыря, в соответствии с принципами лечения внутрибрюшинных разрывов [1125].

3.18.3.3. Рекомендации по диагностике и лечению травмы мочевого пузыря у детей

Рекомендации	**СР**
Точный диагноз позволяет установить ретроградная цистография	Сильная
Необходимо наполнить мочевой пузырь до максимального объема и выполнить дополнительный снимок после мочеиспускания	Сильная
При внебрюшинном разрыве мочевого пузыря обычно проводят консервативное лечение с установкой уретрального катетера на 7–10 дней	Сильная
При внутрибрюшном разрыве мочевого пузыря показана экстренная ревизия с ушиванием мочевого пузыря и дренированием в течение 7–10 дней	Сильная

3.18.4. Травма уретры у детей

Уретра у детей достаточно хорошо защищена, кроме пенильного отдела. Более того, ее форма и эластичность обеспечивают низкий риск травмы. Повреждение уретры необходимо подозревать у любого пациента с переломом тазовых костей или сильной травмой промежности, пока оно не будет исключено методами диагностики.

3.18.4.1. Диагностика

Дети с подозрением на повреждение уретры и переломом тазовых костей обычно поступают с тяжелой травмой, часто затрагивающей другие системы органов.

Признаки травмы уретры включают выделение крови из меатуса, макрогематурию, боль при мочеиспускании или невозможность помочиться. Также могут присутствовать отек и гематома промежности с переходом на мошонку. Пальцевое ректальное исследование имеет важное значение для оценки положения и подвижности предстательной железы при подозрении на травму уретры. Вместе с мочевым пузырем она может смещаться из таза, особенно при травме мембранозного отдела уретры.

Рентгенологическое исследование уретры включает ретроградную уретрографию. При этом важно контрастировать уретру на всем протяжении, включая шейку мочевого пузыря. Если уже установлен уретральный катетер и есть подозрение на травму уретры, его не следует убирать. Вместо этого для введения контрастного вещества необходимо провести в дистальный отдел уретры вдоль катетера небольшую питательную трубку [1126].

3.18.4.2. Лечение

Поскольку во многих случаях пациенты нестабильны, первой задачей уролога является дренирование и наблюдение за диурезом.

Установка уретрального катетера показана только в том случае, если после травмы у пациента было самостоятельное мочеиспускание, а при ректальном исследовании и осмотре таза, как описано выше, не получено данных за разрыв уретры. Если катетер проходит с сопротивлением, необходимо сразу же выполнить ретроградную уретрографию.

Если пациенту планируется экстренное хирургическое вмешательство по поводу угрожающей жизни травмы других органов, цистостому можно установить в неотложном отделении чрескожно или в операционной.

При травме бульбозного отдела уретры или повреждении по типу «всадника» у пациента, как правило, не затронуты другие органы, поэтому не требуется дополнительного лечения. В этих случаях оптимальным способом профилактики уретрального кровотечения и/или болезненного мочеиспускания является установка уретрального катетера [1127].

Тактика лечения травм задней уретры остается противоречивой, в основном в отношении отдаленных результатов первичной уретропластики в сравнении с установкой цистостомы и последующей реконструкцией.

Основные цели хирургической пластики при травме задней уретры:

- обеспечение проходимости уретры;
- избегание осложнений, включая недержание мочи и эректильную дисфункцию.

Вначале можно установить цистостому с отсроченным выполнением пластики уретры, поскольку первичная пластика дает плохие результаты, с сильным кровотечением и высокими показателями недержания мочи (21%) и эректильной дисфункции (до 56% случаев) [1128]. В исследовании отсроченной уретропластики у взрослых частота стриктур составила 11–30%, удержания мочи – 90–95%, а эректильной дисфункции – 62–68% [1129]. У детей опыт отсроченной уретропластики намного меньше. В самом крупном исследовании отсроченной пластики, включавшем 68 мальчиков, эффективность составила 90% [1130]. В другом исследовании у 67% мальчиков развились стриктуры и эректильная дисфункция, хотя во всех случаях сохранялось удержание мочи [1129]. В исследовании с отдаленным наблюдением 15 пациентов, которым проводилась отсроченная уретропластика по поводу тупой травмы уретры в детском возрасте, показана высокая эффективность и низкая частота расстройств мочеиспускания и сексуальной дисфункции во взрослом возрасте [1131].

Альтернативой установке цистостомы с отсроченной пластикой уретры является реканализация уретры путем катетеризации. Катетер обычно устанавливают во время открытой эпицистостомии, проводя его от шейки мочевого пузыря или меатуса через поврежденный сегмент. В группе из 14 детей, у которых применяли эту тактику, частота развития стриктуры составила 29%, а недержания мочи – 7% [1132].

3.18.4.3. Рекомендации по диагностике и лечению травмы уретры у детей

Рекомендации	**СР**
При подозрении на травму уретры обязательно проводится ретроградная уретрография	Сильная
Пальцевое ректальное исследование позволяет оценить положение предстательной железы	Сильная
При травме бульбозного отдела уретры, как правило, проводится консервативное лечение с установкой уретрального катетера	Сильная
Варианты лечения разрывов задней уретры включают следующее: • первичную пластику; • дренирование цистостомой с последующей пластикой; • первичную установку уретрального катетера	Слабая

3.19. Инфузионная терапия в послеоперационном периоде

3.19.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

По сравнению со взрослыми у детей отличаются распределение жидкости в организме, физиология почек и потребность в электролитах, а также слабее развиты защитные компенсаторные механизмы сердечно-сосудистой системы [1133]. Поскольку дети – это развивающийся организм, у них высокий уровень метаболизма и низкие запасы жира и других питательных веществ, что обусловливает более высокую чувствительность к метаболическим нарушениям, вызванным хирургическим стрессом [1134]. Метаболический ответ на анестезию и операцию у грудных детей и детей старшего возраста зависит от тяжести вмешательства [1135].

3.19.2. Инфузионная терапия

3.19.2.1. Предоперационное голодание

Перед плановой операцией показано голодание для профилактики осложнений, связанных с аспирацией содержимого желудка при индукции анестезии. Новый режим включает ограничение приема чистой жидкости в течение 30–60 минут [1136, 1137], которое не приводит к повышению риска аспирации [1138]. В ряде исследований показано, что время голодания в клинической практике часто превышает рекомендации, со средним показателем 6–10 часов [1137, 1139]. У детей высокий уровень метаболизма, низкий запас гликогена и нарушен глюконеогенез, в связи с чем важное значение имеет гипогликемия, особенно у детей младше трех лет [1137]. По этой причине важно избегать длительного голодания перед операцией. С этой целью предлагаются углеводные напитки [1140]. В таблице 13 представлены современные рекомендации «6, 4 и 1 час» по времени голодания перед плановым хирургическим вмешательством [1137, 1139].

Таблица 13. Время голодания перед плановым хирургическим вмешательством

Продукт питания	Минимальный период голодания, часы
Простая вода	1
Грудное молоко	4
Легкая пища	6

3.19.2.2. Поддерживающая терапия и интраоперационная инфузионная терапия

Обычно анестезиолог несет ответственность за интраоперационную инфузионную терапию, а хирург – за послеоперационные рекомендации. Цель интраоперационной инфузионной терапии – поддержать гомеостаз, обеспечивая ребенка достаточным объемом парентеральной жидкости, что позволяет поддержать адекватный внутрисосудистый объем, сердечный выброс и поступление кислорода в ткани на фоне нарушения нормальных физиологических функций из-за хирургической травмы и анестезиологических препаратов.

В последние годы разработаны новые стратегии поддерживающей и заместительной инфузионной терапии, которые в значительной степени изменили интраоперационную инфузию. Основной целью является поддержание нормального объема внеклеточной жидкости. Интраоперационный дефицит жидкости может быть вызван кровопотерей или голоданием перед операцией. Его необходимо заместить сбалансированными изотоническими электролитными растворами для восстановления нормального объема внеклеточной жидкости. Поддерживающая инфузионная терапия должна включать сбалансированные изотонические растворы с достаточным содержанием хлорида калия и декстрозы с целью снижения риска гипонатриемии [1141]. Несмотря на традиционное мнение, показано, что изотонические растворы не повышают риск гипернатриемии, перегрузки жидкостью с отеками, артериальной гипертензией и гиперхлоремическим ацидозом [1141].

При нестабильном состоянии из-за потерь в третьем пространстве их необходимо восполнять кристаллоидами (физиологический раствор или лактированный раствор Рингера). Потери воды в третьем пространстве могут варьировать от 1 мл/кг в час при небольших операциях до 15–20 мл/кг в час при объемных абдоминальных вмешательствах или даже до 50 мл/кг в час при операциях по поводу некротического энтероколита у недоношенных детей [1081]. Если кристаллоидных растворов недостаточно, необходимо использовать коллоидные растворы (альбумин, желатин и гидроксиэтилкрахмал), используя ограничительный подход [1142].

В таблице 14 представлены клинические рекомендации, предложенные Sümpelmann и соавт. [1142], по интраоперационной инфузионной терапии.

Таблица 14. Интраоперационная инфузионная терапия

	Раствор для инфузии	Начальный/повторный объем
Базовая инфузия	Сбалансированный изотонический раствор + 1–2% раствор глюкозы	10 мл/кг/час
Дополнительная инфузия	Сбалансированный изотонический раствор	Х 10–20 мл/кг/час
Восполнение внутрисосудистого объема	Альбумин, желатин, гидроксиэтилкрахмал	Х 5–10 мл/кг/час
Переливание крови	Эритроцитарная масса, свежезамороженная плазма, тромбоцитарная масса	Х 10 мл/кг/час

3.19.2.3. Послеоперационная инфузионная терапия

После неосложненных операций у детей с нормальными исходными показателями функции почек и печени необязательно оценивать биохимию крови. Однако при восстановлении питьевого режима более чем через 24 часа после операции (например, вмешательства на кишечнике) увеличивается риск электролитных расстройств, требующих дальнейшей оценки и коррекции нарушений, особенно уровня калия. Снижение перистальтики кишечника и динамическая кишечная непроходимость в послеоперационном периоде могут быть симптомами гипокалиемии.

Особого внимания требуют дети, которым проводятся вмешательства для разрешения обструкции любого типа, учитывая риск полиурии вследствие постобструктивного диуреза. У детей, у которых развивается полиурия, важно следить за объемом потребляемой жидкости и объемом диуреза, а также оценивать функцию почек и уровень электролитов крови. Если необходимо, врач должен без стеснений проконсультироваться с детским нефрологом.

По данным исследований, у детей, которым проводились операции не на органах брюшной полости, моторика желудка восстанавливается до нормального уровня через час после окончания анестезии [1144]. Настоятельно рекомендуется ранний прием жидкости после небольших операций или операций не на органах брюшной полости, поскольку он позволяет снизить частоту рвоты в послеоперационном периоде и потребление опиатов [1145].

После подтверждения эффективности протокола ускоренного восстановления (ERAS) у взрослых он внедряется в педиатрическую практику после операций на органах брюшной полости [1140, 1146]. Протокол ERAS является мультимодальным подходом для профилактики послеоперационного ответа на хирургическую травму. Он включает пред- и интраоперационные элементы, включая минимальное голодание перед операцией, тщательное проведение интраоперационной инфузионной терапии, а также особенности послеоперационного ведения, например начало приема чистой жидкости вечером в день операции и возвращение к нормальной диете на следующий день с ранней отменой инфузионной терапии. Кроме того, уделяется внимание ранней мобилизации, отказу от эпидуральной анестезии, отказу от дренажей или их раннему удалению [1140, 1146]. Применение протокола ERAS позволяет уменьшить длительность госпитализации, ускорить восстановление функции кишечника и в более ранние сроки отказаться от опиатов [1140, 1146, 1147]. При использовании протокола ERAS у детей с неврологическими нарушениями необходимо уделять особое внимание функции кишечника с предоперационной коррекцией запоров и ранним восстановлением стандартной терапии, проводимой для коррекции функции кишечника.

3.19.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по инфузионной терапии в послеоперационном периоде

Резюме по данным литературы	УД
Дети – это не просто физиологическая маленькая копия взрослых. У них есть собственные уникальные свойства метаболизма, которые необходимо учитывать при хирургическом лечении	2
Интраоперационно для поддержания внеклеточного объема жидкости необходимо использовать сбалансированные изотонические растворы	1
После операций на органах брюшной полости можно использовать протокол ERAS для уменьшения времени восстановления и частоты осложнений	1

Рекомендации	СР
Перед плановыми операциями следует сокращать время голодания (до 1 часа для прозрачной жидкости)	Сильная
При нормальной функции кишечника у детей необходимо использовать протокол ERAS при операциях на органах брюшной полости	Сильная
Из-за высокого риска развития гипонатриемии у детей необходимо использовать изотонические растворы	Сильная
У детей, которым проводится операция, повышен риск электролитных расстройств, поэтому необходимо исходно оценить и ежедневно контролировать уровень электролитов, глюкозы, мочевины и/или креатинина у каждого ребенка, особенно после операций с использованием кишечника (аугментация мочевого пузыря), вне зависимости от типа используемых растворов	Сильная
Если пациенту проводится небольшая операция, рекомендуется рано возобновлять прием жидкости внутрь	Сильная

3.20. Купирование болевого синдрома в послеоперационном периоде у детей: общая информация

3.20.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

Обеспечение адекватного контроля над болью требует точной оценки боли, правильного выбора препарата и способа введения с учетом возраста, физического состояния и типа операции и анестезии [1148].

Традиционная медицинская позиция о том, что новорожденные не способны испытывать боль, опровергнута в связи с более глубоким пониманием созревания болевой системы у человека, улучшением методов оценки боли и знанием клинических последствий боли у новорожденных [1149, 1150]. Во многих исследованиях показано, что недостаточная или неполная анальгезия может стать причиной изменений поведения и иметь соматические последствия [1151, 1152]. Современное понимание купирования боли у детей полностью зависит от позиции, что все дети, вне зависимости от возраста, заслуживают адекватного обезболивания.

3.20.2. Оценка боли

Оценка выраженности боли является первым шагом в ее купировании. С этой целью необходимо использовать валидированные инструменты оценки боли в соответствии с возрастом ребенка, культурными особенностями, психическим статусом, коммуникационными навыками и физиологическими реакциями [1153]. В зависимости от возраста ребенка можно использовать цифровую шкалу от 1 до 10, шкалу с рисунками лиц или цветную шкалу [1154]. Одной из наиболее важных проблем в лечении болевого синдрома в педиатрии является информирование и вовлечение в процесс ребенка и родителей. Родители и дети могут принимать активное участие в купировании боли в рамках анальгезии, контролируемой пациентом/семьей в домашних условиях или больнице, если им предоставить необходимую информацию [1154, 1155].

3.20.3. Лечение болевого синдрома

3.20.3.1. Препараты и способы введения

Превентивная анальгезия представляет собой важную стратегию, цель которой вызвать подавление боли до развития гиперчувствительности нервов [1156]. Регионарная анестезия проводится интраоперационно и включает регионарную блокаду нерва, каудальный блок или инфильтрацию раны местными анестетиками. Она позволяет снизить потребность в обезболивании в послеоперационном периоде [1157]. Всемирная организация здравоохранения разработала «лестницу боли», которая полезна для выработки стратегии купирования боли [1158]. Трехуровневая стратегия представляется практичной для клинического использования. Послеоперационное обезболивание основано на адекватной интраоперационной превентивной анальгезии с региональным или каудальным блоком с последующей сбалансированной анальгезией. Парацетамол и НПВС являются препаратами выбора на первом уровне. При их неэффективности в профилактике боли для достижения сбалансированной анальгезии к пероральным препаратам добавляются слабые и сильные опиаты. В каждом институте необходимо разработать собственную стратегию послеоперационной анальгезии. Возможная стратегия включает следующие шаги:

1) интраоперационный региональный или каудальный блок;
2) парацетамол + НПВС;
3) парацетамол + НПВС + слабые опиаты (трамадол или кодеин);
4) парацетамол + НПВС + сильные опиаты (морфин, фентанил, оксикодон или петидин).

В течение длительного времени опиаты были стандартом послеоперационного обезболивания у детей. Получение данных о нежелательном влиянии опиатов и длительной зависимости требует сбалансированного подхода к их интраоперационному применению [1154, 1159]. Адекватные дозы парацетамола и НПВС, вводимые интраоперационно, позволяют снизить потребность в опиатах у детей [1160, 1161]. Кроме того, уменьшить назначение опиатов позволяет правильное информирование врачей. Использование низких доз опиатов после амбулаторных урологических операций не сопровождается увеличением показателей шкал боли [1162]. При использовании НПВС необходимо тщательно оценивать функцию почек. В данной публикации [1163] приведены рекомендуемые дозы для большинства часто используемых обезболивающих препаратов у детей.

Местные анестетики или нестероидные анальгетики необходимо вводить интраоперационно, чтобы отсрочить развитие боли после операции и уменьшить потребление анальгетиков. Необходимо титровать анальгетики до достижения адекватного ответа. Опиаты можно вводить детям перорально, через слизистые, трансдермально, подкожно, внутримышечно или внутривенно [1121]. Для улучшения качества анальгезии и уменьшения побочных эффектов опиатов их комбинируют с НПВС или местными анестетиками (сбалансированная или мультимодальная анальгезия) [1123]. У детей можно применять такие же комбинации местных анестетиков, опиатов и неопиатных препаратов, как и у взрослых, с учетом возраста, массы тела и медицинского состояния.

3.20.3.2. Обрезание

Обрезание требует анестезии и адекватного купирования боли [1164]. Возможные методы анальгезии при обрезании включают дорсальный пенильный блок или кольцевой блок, местные анестетики (крем с лидокаином-прилокаином или 4%-ный крем с липосомальным лидокаином), сахарозу, предпочтительно в комбинации [1157, 1163]. Каудальный блок имеет эквивалентную эффективность с дорсальным пенильным блоком. Родителей необходимо информировать о том, что после операции чаще развиваются двигательная слабость и нарушения мочеиспускания [1165]. При проведении анестезии можно использовать ультразвуковое наведение [1163].

3.20.3.2.1. Операции на половом члене, паховой области и мошонке

При операциях по поводу гипоспадии чаще всего применяется каудальный блок и блокада периферических нервов (дорсального пенильного или срамного нерва). В настоящее время используется несколько препаратов с различными дозами, концентрацией, методами введения и сопоставимой эффективностью. Блокада срамного нерва позволяет уменьшить показатели боли в послеоперационном периоде. Данный тип блокады не приводит к увеличению частоты послеоперационных осложнений [1157, 1166, 1167]. При выраженных спазмах мочевого пузыря на фоне катетера, которые вызывают больше проблем, чем сама боль, применяют холиноблокаторы. При пахово-мошоночных операциях различные методы обладают достаточным анальгетическим эффектом в послеоперационном периоде, включая блок поперечной мышцы живота, подвздошно-пахового/подвздошно-подчревного нерва и каудальный блок. Все описанные варианты обеспечивают адекватное послеоперационное обезболивание. Для повышения эффективности анальгезии можно дополнительно вводить местные анестетики, например клонидин или дексмедетомидин [1157].

3.20.3.3. Операции на мочевом пузыре и почках

Непрерывное эпидуральное введение местных анестетиков позволяет снизить потребность в опиатах [1168–1170], а также системного (в/в) введения анальгетиков [1171]. Кеторолак – эффективный препарат, который используется недостаточно широко. Он снижает частоту и выраженность спазмов мочевого пузыря, длительность госпитализации и расходы на лечение [1172, 1173]. Открытые операции на почках вызывают сильный болевой синдром, поскольку при классическом боковом разрезе пересекаются все три мышечных слоя. Дорсальная люмботомия представляется хорошей альтернативой благодаря более короткой госпитализации и быстрому переходу на пероральный прием препаратов с неограниченной повседневной активностью [1174]. Каудальный и паравертебральный блок в сочетании с непрерывной эпидуральной анальгезией, а также блокада влагалища прямой мышцы живота и поперечной мышцы живота эффективны в уменьшении потребности во введении морфина после операций на органах брюшной полости и почке [1175–1177]. При лапароскопическом доступе эффективно введение местных анестетиков в брюшину перед разрезом перирональной фасции [1178].

3.20.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению послеоперационной боли

Резюме по данным литературы	УД
Адекватные дозы парацетамола и НПВС позволяют снизить потребность в опиатах в послеоперационном периоде	3
Боль может влиять на поведение или иметь соматические последствия	3
В каждом учреждении необходимо разработать хорошо структурированную стратегию послеоперационной анальгезии	4

Рекомендации	**СР**
У детей любого возраста необходимо профилактировать/лечить боль	Сильная
Необходимо проводить оценку болевого синдрома с помощью инструментов, подходящих для конкретного возраста	Сильная
Необходимо правильно информировать родителей и пациентов	Сильная
Превентивная и сбалансированная анальгезия имеет важное значение для снижения побочных эффектов опиатов	Сильная

3.21. Базовые принципы лапароскопических операций у детей

3.21.1. Эпидемиология, этиология и патофизиология

Лапароскопические и робот-ассистированные операции быстро набирают популярность и получили широкое признание у многих детских урологов. Некоторые из общепринятых показаний включают диагностическую лапароскопию при неопущении яичка, нефрэктомию, геминефрэктомию, варикоцелэктомию, пиелопластику и реимплантацию мочеточника. Расширение показаний, связанное с технологическими инновациями, позволяет хирургам выполнять более сложные операции малоинвазивным доступом у детей грудного и младшего возраста. К общим преимуществам лапароскопических операций по сравнению с открытыми относят снижение болевого синдрома, быстрое восстановление и косметический эффект [708].

Другие преимущества робот-ассистированных операций перед лапароскопическими включают эргономичность, трехмерное изображение, маневренность инструментов, снижение тремора и короткую кривую обучения. При этом необходимо учитывать длительность операции, стоимость, ограниченность рабочего пространства у детей младшего возраста, опыт хирурга и анестезиолога.

Хотя эффективность и частота осложнений для нефрэктомии и пиелопластики сопоставимы (см. раздел 3.12.3.2), преимущество лапароскопических и робот-ассистированных операций при реимплантации мочеточника не доказано и их можно рекомендовать только в специализированных центрах (см. раздел 3.13.3.2.3).

С накоплением опыта по всему миру появляется все больше данных о физиологических последствиях инсуффляции углекислого газа (CO_2) в брюшную полость и забрюшинное пространство у детей. В отличие от стандартных открытых операций пневмоперитонеум может вызывать физиологический ответ, который требует тщательной оценки во время операции и к которому следует относиться максимально серьезно.

3.21.2. Технические особенности и физиологические последствия

3.21.2.1. Предоперационная оценка

Выполнение лапароскопических операций у детей требует особых мер предосторожности со стороны анестезиолога, учитывая физиологическое влияние пневмоперитонеума, создаваемого за счет инсуффляции CO_2, положение пациента и более длительное время операции. Вследствие этого перед операцией необходимо проводить тщательное обследование и оценку риска. Особое внимание следует уделять функции сердца и дыхательной системы, поскольку повышение внутрибрюшного давления может привести к снижению преднагрузки для желудочков [1179].

3.21.2.2. Инсуффляция брюшной полости

Инсуффляция брюшной полости для создания рабочего пространства является основным принципом лапароскопии. В различных лапароскопических центрах по всему миру для инсуффляции чаще всего используют CO2. Альтернативные варианты включают оксид азота, гелий, аргон и атмосферный воздух, однако CO2 считается оптимальным вариантом, поскольку он бесцветный, дешевый, имеет хорошую растворимость в сосудистом русле [1180] и выводится через легкие, что делает его наиболее безопасным вариантом. У грудных детей и детей младшего возраста всасывается больше CO_2, чем у старших детей [1181], и им необходимо уделять больше внимания во время и после лапароскопических операций.

Большинство осложнений лапароскопии связано с осуществлением доступа в брюшную полость. По данным исследования, в котором описаны осложнения более чем 5400 лапароскопических операций у детей, общая частота осложнений составила 5,3%, из которых 4,2% были связаны с инсуффляцией (подкожная эмфизема, газовая эмболия, повреждение смежных органов и сосудов, инсуффляция в другом слое и т.д.) [1182]. Два основных способа осуществления доступа в брюшную полость или забрюшинное пространство включают открытую технику по Хассону и иглу Вереша. В сравнительных исследованиях у детей показана сопоставимая частота осложнений [1183]. Подавляющее большинство осложнений имели низкую степень и были связаны с отсутствием достаточного опыта. Рабочая группа рекомендует устанавливать первый троакар открытым способом, особенно у детей грудного и младшего возраста, с целью снижения частоты осложнений. Эластичность брюшной стенки зависит от возраста, и она выше у детей грудного и младшего возраста по сравнению с более старшими детьми [1184].

Давление пневмоперитонеума (в мм рт. ст.) является одним из важнейших показателей, который необходимо тщательно мониторировать во время лапароскопических операций. В рандомизированном исследовании сравнивали два диапазона давления (6–8 и 9–10 мм рт. ст.) у детей с массой до 10 кг [1185]. Согласно результатам, высокое давление сопровождается более выраженными дыхательными и гемодинамическими изменениями, а также приводит к увеличению показателей шкалы боли и времени до перехода к нормальному питанию.

3.21.2.3. Влияние на дыхательную систему

После инсуффляции диафрагма смещается вверх под действием повышенного внутрибрюшного давления, что приводит к снижению общего легочного сопротивления. Вместе с абсорбцией CO_2 это вызывает гиперкапнию и ацидоз, особенно при продолжительной операции или низком легочном резерве, например у детей грудного возраста.

Положение Тренделенбурга при операциях на органах таза, например при антирефлюксных вмешательствах или операциях на шейке мочевого пузыря, также может усугублять ситуацию. В ряде исследований показано повышение конечной тидальной концентрации CO_2 (ET CO_2) по отношению к абсорбции CO_2 [1181, 1186, 1187]. Во время большинства неонатальных лапароскопических или торакоскопических операций ET CO2 повышается на 33% [1187]. Короткое время операции и низкое внутрибрюшное давление снижают риск повышения ET CO_2. При этом гипоксемия у детей наблюдается редко, даже в неонатальном периоде, и ее можно легко скорректировать, увеличив минутный объем вентиляции. Эти данные подчеркивают важность тщательного мониторинга во время операции.

3.21.2.4. Влияние на сердечно-сосудистую систему

Внутрибрюшное давление, абсорбция CO_2 и положение тела могут оказывать влияние на сердечно-сосудистую систему. В исследованиях у взрослых показано, что после создания пневмоперитонеума снижаются сердечный выброс и кровоснабжение головного мозга, наряду с увеличением среднего артериального давления, центрального венозного давления и системного сосудистого сопротивления [1188].

Аналогичные изменения описаны и во время лапароскопических операций у детей, но с небольшими нюансами. Во время лапароскопической орхипексии у детей в возрасте 6–30 месяцев при давлении пневмоперитонеума 10 мм рт. ст. сердечный выброс снижается на 30%, а артериальное давление остается стабильным [1189]. При снижении внутрибрюшного давления с 12 до 6 мм рт. ст. сердечный индекс и другие сосудистые параметры нормализуются [1190]. Высокое внутрибрюшное давление у грудных детей с врожденными аномалиями сердца может привести к повторному открытию сердечных шунтов, например овального окна и артериального протока [1191]. Хотя влияние высокого внутрибрюшного давления на сердечно-сосудистую систему можно оценить клинически, у здоровых детей, по всей видимости, оно незначительно. При этом очевидно, что низкое внутрибрюшное давление безопаснее, особенно у детей младшего возраста.

3.21.2.5. Влияние на функцию почек

Хотя не проводилось исследований у детей, пневмоперитонеум может также отрицательно влиять на почечный кровоток [1192]. Высокое внутрибрюшное давление и обратное положение Тренделенбурга приводят к снижению скорости клубочковой фильтрации и объема диуреза. У 88% детей грудного возраста и 14% детей старше 1 года в течение 45 минут после создания пневмоперитонеума с давлением 8 мм рт. ст. развивается анурия [1193].

После операции объем диуреза восстанавливается с развитием временной полиурии. Хотя снижение диуреза выглядит клинически незначимым, важно мониторировать водно-электролитный баланс во время и после лапароскопических операций у детей.

3.21.2.6. Влияние на нервную систему

Другим эффектом пневмоперитонеума является повышенное внутричерепное давление, которое нормализуется после десуффляции брюшной полости [1194]. Положение Тренделенбурга, высокое давление пневмоперитонеума и гиповентиляция являются дополнительными факторами риска повышения внутричерепного давления. Вследствие этого лапароскопические операции противопоказаны детям с объемными внутричерепными образованиями [1195]. При наличии вентрикулоперитонеальных шунтов требуется соблюдать меры предосторожности в отношении шунта, однако в целом лапароскопические операции не противопоказаны [1196].

3.21.3. Резюме по данным литературы и рекомендации по лапароскопическим операциям у детей

Резюме по данным литературы	УД
Лапароскопические и робот-ассистированные операции у детей безопасны	1
К общим преимуществам лапароскопических операций по сравнению с открытыми относятся снижение болевого синдрома, быстрое восстановление и косметический эффект	1
Необходимо учитывать длительность операции, стоимость, ограниченность рабочего пространства у детей младшего возраста, опыт хирурга и анестезиолога	1
Пневмоперитонеум оказывает физиологическое влияние, которое требует тщательной оценки во время операции и к которому следует относиться максимально серьезно	2

Рекомендации	**СР**
Во время лапароскопических операций у грудных детей и детей младшего возраста необходимо использовать низкое внутрибрюшное давление (6–8 мм рт. ст.)	Сильная
У грудных детей и детей младшего возраста первый троакар необходимо устанавливать открытым способом	Сильная
Во время лапароскопических операций необходимо оценивать в динамике функцию сердечно-сосудистой, дыхательной систем и объем диуреза	Сильная

4. Литература (представлена в конце издания)

5. Конфликт интересов

Все члены группы по составлению клинических рекомендаций по детской урологии предоставили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация хранится в базе данных центрального офиса Европейской ассоциации урологов (ЕАУ). Данные рекомендации были созданы при финансовой поддержке ЕАУ. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. ЕАУ – некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций ЕАУ не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.

6. Информация по цитированию

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

Ссылка на полную версию рекомендаций оформляется следующим образом:

EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress, Amsterdam, the Netherlands, 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.

Если требуется издатель и/или местоположение:

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

Ссылки на отдельные рекомендации оформляются следующим образом:

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

Клинические рекомендации по травме в урологии

N.D. Kitrey (председатель), N. Djakovic, P. Hallscheidt, F.E. Kuehhas, N. Lumen, E. Serafetinidis, D.M. Sharma

Помощники в составлении рекомендаций: Y. Abu-Ghanem, A. Sujenthiran, M. Waterloos

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: О.Б. Лоран, М.А. Газимиев

© Европейская ассоциация урологов, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ 5
   - 1.1. Цели и задачи 5
   - 1.2. Состав рабочей группы 5
   - 1.3. Доступные публикации 5
   - 1.4. История публикаций 5
2. МЕТОДЫ 5
   - 2.1. Источники данных 5
   - 2.2. Пересмотр 6
3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ 6
   - 3.1. Определение и эпидемиология 6
   - 3.2. Классификация травмы 6
   - 3.3. Общие принципы ведения 6
     - 3.3.1. Первичная диагностика 6
     - 3.3.2. Лечение политравмы в крупных центрах приводит к повышению выживаемости 7
     - 3.3.3. Контроль повреждений 7
     - 3.3.4. Массовые поражения и сортировка 7
     - 3.3.5. Роль профилактики тромбоза и постельного режима 7
     - 3.3.6. Антибактериальная терапия 7
     - 3.3.7. Катетеризация мочевого пузыря 8
4. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ТРАВМЕ ОРГАНОВ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ 8
   - 4.1. Травма почки 8
     - 4.1.1. Эпидемиология, этиология и патогенез 8
     - 4.1.2. Диагностика 8
     - 4.1.3. Методы визуализации: критерии рентгенологической оценки 9
       - 4.1.3.1. Компьютерная томография 9
       - 4.1.3.2. Ультразвуковое исследование 9
       - 4.1.3.3. Экскреторная урография 9
       - 4.1.3.4. Магнитно-резонансная томография 10
       - 4.1.3.5. Радионуклидные исследования 10
     - 4.1.4. Лечение 10
       - 4.1.4.1. Консервативное лечение 10
       - 4.1.4.2. Хирургическое лечение 11
     - 4.1.5. Наблюдение 12
       - 4.1.5.1. Осложнения 12
     - 4.1.6. Ятрогенные повреждения почки 12
     - 4.1.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике и лечению травмы почки 13
     - 4.1.8. Алгоритмы лечения 14
   - 4.2. Повреждения мочеточника 14
     - 4.2.1. Встречаемость 14
     - 4.2.2. Эпидемиология, этиология и патогенез 14
     - 4.2.3. Диагностика 15
       - 4.2.3.1. Клиническая диагностика 15
       - 4.2.3.2. Инструментальная диагностика 15
     - 4.2.4. Профилактика ятрогенных повреждений 16

4.2.5. Лечение 16
4.2.5.1. Повреждения верхней и средней трети мочеточника 16
4.2.5.2. Повреждения нижней трети мочеточника 16
4.2.5.3. Протяженный дефект мочеточника 16
4.2.7. Алгоритм лечения 17
4.2.6. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению травмы мочеточника 17
4.3. Повреждение мочевого пузыря 18
4.3.1. Классификация 18
4.3.2. Эпидемиология, этиология и патогенез 18
4.3.2.1. Ятрогенное повреждение мочевого пузыря 19
4.3.3. Диагностика 20
4.3.3.1. Цистография 20
4.3.3.2. Цистоскопия 20
4.3.3.3. Ультразвуковое исследование 21
4.3.4. Профилактика 21
4.3.5. Лечение 21
4.3.5.1. Консервативное лечение 21
4.3.5.2. Хирургическое лечение 21
4.3.6. Наблюдение 22
4.3.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению травмы мочевого пузыря 22
4.4. Травма уретры 23
4.4.1. Эпидемиология, этиология и патогенез 23
4.4.1.1. Травма передней уретры у мужчин 23
4.4.1.2. Повреждения задней уретры у мужчин 23
4.4.1.3. Повреждения уретры у женщин 24
4.4.2. Диагностика 24
4.4.2.1. Клинические признаки 24
4.4.2.2. Восходящая уретрография 24
4.4.2.3. Уретроцистоскопия 25
4.4.2.4. Ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография 25
4.4.3. Тактика лечения 25
4.4.3.1. Травма передней уретры у мужчин 25
4.4.3.2. Травма задней уретры у мужчин 26
4.4.3.3. Повреждения уретры у женщин 28
4.4.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению травмы уретры 28
4.4.5. Алгоритмы лечения 29
4.5. Травма половых органов 30
4.5.1. Эпидемиология, этиология и патогенез 30
4.5.2. Диагностика 31
4.5.2.1. Сбор анамнеза и физикальное исследование 31
4.5.3. Методы визуализации 32
4.5.4. Лечение 32
4.5.4.1. Укусы животных 32
4.5.4.2. Человеческие укусы 32
4.5.4.3. Тупая травма полового члена 32
4.5.4.4. Перелом полового члена 32
4.5.4.5. Проникающие ранения полового члена 32
4.5.4.6. Повреждения с отрывом и ампутацией полового члена 33
4.5.4.7. Дислокация яичка 33
4.5.4.8. Гематоцеле 33
4.5.4.9. Разрыв яичка 34
4.5.4.10. Проникающие ранения мошонки 34

4.5.5. Осложнения 34
4.5.6. Наблюдение 35
4.5.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению травмы половых органов 35

5. ЛИТЕРАТУРА (представлена в конце издания) 35

6. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ 35

7. ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ 35

1. Введение

1.1. Цели и задачи

Группа экспертов Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) подготовила настоящие рекомендации с целью помочь специалистам здравоохранения в лечении урологической травмы у взрослых. Травма у детей описана в рекомендациях ЕАУ по детской урологии [1].

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

1.2. Состав рабочей группы

Рабочая группа ЕАУ по травме в урологии состоит из международной группы урологов и интервенционного рентгенолога, которые обладают большим опытом в этой области. Все эксперты, которые принимали участие в создании документа, направили заявление о возможном конфликте интересов, которое можно посмотреть на сайте ЕАУ: http:// uroweb.org/guideline/urological- trauma/?type=panel.

1.3. Доступные публикации

Доступны краткие рекомендации как в печатном виде, так и в различных версиях для мобильных устройств на базе iOS и Android. Это сокращенные версии, которые требуют обращения к полному тексту рекомендаций. Кроме того, доступны переведенные версии и ряд научных публикаций в журнале European Urology, официальном журнале ЕАУ [2–5]. Все документы находятся в открытом доступе на сайте ЕАУ: http://uroweb.org/guideline/urological-trauma/.

1.4. История публикаций

ЕАУ опубликовала первые рекомендации по травме в урологии в 2003 г. Стандартная процедура для рекомендаций ЕАУ включает ежегодную оценку новой литературы в этой области, чтобы определить необходимость обновлений. В рекомендациях 2019 г. полностью пересмотрены все разделы.

2. Методы

2.1. Источники данных

В клинических рекомендациях 2019 г. по травме в урологии посредством структурированного литературного поиска найдены, сопоставлены и оценены новые и клинически значимые данные. Рабочая группа провела обширный поиск литературы, охватывающий все аспекты рекомендаций. Поиск проводился в базе данных Medline, EMBASE и библиотеке Кохрана за период с 31 мая 2017 г. по 1 апреля 2018 г. Всего были найдены 2104 публикации, которые оценивали по клинической значимости. Поисковая стратегия и диаграмма PRISMA опубликованы по адресу: http://uroweb.org/guideline/urological-trauma/?type=appendices-publications. Рабочая группа провела критический анализ данных. Большинство публикаций включали описание отдельных случаев и ретроспективные данные. Ввиду отсутствия рандомизированных исследований с достаточной статистической мощностью экспертам было сложно сделать убедительные выводы. Рабочая группа отмечает это важное ограничение.

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

- общее качество данных в поддержку рекомендаций; ссылки, используемые в этом тексте, градируются по степени согласно системе, модифицированной из классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах [8];
- выраженность эффекта (индивидуальный или комбинированный эффект);
- убедительность результатов (точность, согласованность, неоднородность и другие статистические или связанные с исследованиями факторы);
- баланс между желательными и нежелательными исходами;
- влияние ценностей и предпочтений пациента на вмешательство;
- точность этих ценностей и предпочтений пациента.

Эти основные элементы стали основой, которую рабочая группа использует для определения силы каждой рекомендации. Она в свою очередь описана терминами «сильная» или «слабая» [9]. Сила каждой

рекомендации определяется балансом между желательными и нежелательными последствиями альтернативных стратегий, качеством данных (включая точность критериев) и природой и вариабельностью ценностей и предпочтений пациентов. С целью консультирования таблицы опубликованы онлайн.

Дополнительную информацию по методологии можно найти в общем разделе «Методология» настоящего печатного издания или в онлайн-версии на сайте ЕАУ: http://www.uroweb.org/guideline/. По указанному адресу также можно просмотреть список ассоциаций, которые оказали поддержку в составлении рекомендаций ЕАУ.

2.2. Пересмотр

Настоящий документ прошел рецензирование перед публикацией в 2019 г.

3. Эпидемиология и классификация

3.1. Определение и эпидемиология

Травма определяется как физическое повреждение или ранение живых тканей, вызванное внешним воздействием. Она занимает 6-е место в мире среди причин летальности, составляя 10% всех случаев. По всему миру ежегодно регистрируется около 5 млн смертей, связанных с травмой, и миллионы случаев инвалидизации [10, 11].

Около половины всех летальных случаев после травмы наблюдается у лиц в возрасте 15–45 лет, и в этой возрастной группе это ведущая причина смертности [12]. Смертность от травмы в два раза выше у мужчин, чем у женщин, особенно после дорожно-транспортных происшествий (ДТП) и межличностного насилия. По этой причине травма является важной социальной проблемой, связанной с серьезными социальными и экономическими последствиями. В различных географических зонах и странах с низким, средним и высоким доходом наблюдаются значительные вариации причин и последствий травм. Следует отметить, что прием алкоголя или запрещенных веществ повышает частоту травм, связанных с межличностным, детским и сексуальным насилием и ДТП.

3.2. Классификация травмы

Травматические повреждения классифицируются Всемирной организацией здравоохранения как преднамеренные (межличностные, связанные с насилием, военные или нанесенные самому себе) и непреднамеренные (преимущественно ДТП, падения и другие бытовые происшествия). Преднамеренные случаи составляют по всему миру около половины всех смертей, связанных с травмой [11]. Специфическим типом непреднамеренной травмы являются ятрогенные повреждения, наносимые во время терапевтических или диагностических манипуляций специалистами здравоохранения. Травматические повреждения классифицируются по основному механизму: проникающие, если объект повреждает целостность кожи, и тупые ранения. В свою очередь проникающие ранения разделяются по скорости травмирующего воздействия:

1) высокоскоростная травма (выстрел из ружья – 800–1000 м/сек);
2) среднескоростная травма (выстрел из пистолета – 200–300 м/сек);
3) низкоскоростная травма (колотое ранение).

Высокоскоростная травма вызывает сильное повреждение, поскольку формирует временную полость, которая сразу же спадается и разрушает ткани в намного большей области, чем траектория самой пули. При низкоскоростной травме повреждение обычно ограничено траекторией самого объекта. Повреждение взрывной волной является сложной причиной травмы, поскольку при нем часто сочетается тупое и проникающее ранение и, кроме того, оно может сопровождаться ожогами.

Для описания тяжести и характеристик травм чаще всего применяется классификация AAST (Американской ассоциации хирургической травмы), которая широко используется при оценке травмы почки: http://www.aast.org/library/traumatools/injuryscoringscales.aspx [13]. Для других органов мочеполовой системы повреждения описываются по анатомической локализации и тяжести (частичное/полное).

3.3. Общие принципы ведения

3.3.1. Первичная диагностика

Алгоритм первичного экстренного обследования пациента с травмой не входит в задачи настоящих рекомендаций и обычно проводится врачами скорой помощи и специализированным персоналом травматологических отделений, согласно принципам ATLS (Advanced Trauma Life Support). Обследование включает поперечно-срезовые изображения, клинические анализы и осмотр хирурга. В последующих разделах последовательно описана травма различных органов мочеполовой системы. При проникающих ранениях необходимо уточнить сроки проведения вакцинации против столбняка.

3.3.2. Лечение политравмы в крупных центрах приводит к повышению выживаемости

Урологическая травма часто связана с тяжелыми и более значимыми повреждениями других органов в условиях политравмы [14]. Уроки, полученные при гражданских травмах, военных условиях и массовых бедствиях, привели к значительному улучшению оказания помощи при травме [15, 16]. Оно включает широкое распространение принципов контроля повреждений, централизацию пациентов и понимание значения специализированных бригад травматологов. Реорганизация оказания помощи в этих центрах привела к снижению смертности на 25% и уменьшению длительности госпитализации до 4 дней [15]. Урологам необходимо понимать свою роль в условиях лечения политравмы, цель которого заключается в улучшении выживаемости и снижении числа осложнений.

3.3.3. Контроль повреждений

Контроль повреждений – это стратегия для сохранения жизни у пациентов с тяжелыми повреждениями, которая направлена на последствия летальной триады симптомов – гипотермии, коагулопатии и ацидоза [17–19]. Первая фаза из трех включает осуществление быстрого контроля над кровотечением и заражением раны. Во вторую фазу лечение проводится в условиях палаты интенсивной терапии, целью является восстановление нормальной температуры, параметров свертывающей системы крови и оксигенации тканей. В третью фазу при стабилизации состояния пациента проводится более длительное по времени хирургическое лечение [20]. При лечении необходимо помнить об урологических вмешательствах. В данной ситуации требуются временные мероприятия с выполнением реконструктивных вмешательств в отсроченном порядке. Сложные реконструктивные вмешательства, включая сохранение органов, не проводятся. После обсуждения со смежными специалистами врач-травматолог принимает решение о соблюдении алгоритма контроля повреждений.

Примеры ситуаций, в которых требуется участие уролога у пациентов с политравмой, включают гемодинамически нестабильных пациентов с подозрением на почечное кровотечение или переломом костей таза и сопутствующим повреждением уретры или мочевого пузыря. Возможными вариантами является тампонада брюшной полости и временное дренирование путем катетеризации мочеточника, мочевого пузыря или уретры.

3.3.4. Массовые поражения и сортировка

Массовые поражения определяются как события, при которых число пострадавших лиц значительно превышает число доступных специалистов здравоохранения [21]. Важными компонентами успешного оказания помощи являются сортировка, коммуникации и подготовленность персонала.

Сортировка после массовых бедствий является сложной задачей и включает сложные моральные и этические принципы. Сортировка требует дифференциации небольшого числа лиц с тяжелыми травмами, для спасения которых необходимо экстренное вмешательство, от многих других, с менее критическими повреждениями, лечение которых можно отсрочить, и тех лиц, у которых травма признается несовместимой с жизнью в текущих условиях [22, 23].

3.3.5. Роль профилактики тромбоза и постельного режима

У пациентов с травмой повышен риск развития тромбоза глубоких вен. Ввиду опасений из-за вторичного кровотечения врачи рекомендуют длительный постельный режим, который увеличивает риск тромбоза. В систематическом обзоре описаны профилактические мероприятия, которые снижают риск тромбоза и рекомендуются к выполнению [24]. Следует отметить низкий уровень доказательности и отсутствие данных о снижении риска летального исхода или тромбоэмболии легочной артерии [25]. Рекомендуется использовать компрессионный трикотаж и низкомолекулярные гепарины. Поскольку риск вторичного кровотечения низкий, пациентам, которые могут проявлять активность, не рекомендуется соблюдать строгий постельный режим.

3.3.6. Антибактериальная терапия

При травме высокой степени показано однократное введение антибиотика. Показания для продолжения антибактериальной терапии зависят от степени травмы, сопутствующих повреждений и необходимости ревизии. При экстравазации мочи, как правило, показана антибактериальная терапия, хотя в литературе отсутствует доказательная база. Антибиотики не показаны при травме почки 1–3-й степени, а в случае проведения антибактериальной терапии показана динамическая оценка.

3.3.7. Катетеризация мочевого пузыря

При любом типе повреждений мочевого пузыря и уретры требуется длительная катетеризация. Установка катетера не показана при травме почке низкой степени и стабильном состоянии пациента. Катетеризация необходима при выраженной макрогематурии, когда требуется динамическое наблюдение или стентирование мочеточника. Уретральный катетер можно удалить после уменьшения выраженности гематурии и стабилизации клинического состояния. Рекомендуется удалять уретральный катетер в максимально ранние сроки.

4. Рекомендации по травме органов мочеполовой системы

4.1. Травма почки

4.1.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

Травма почки составляет до 5% всех случаев травм [26]. Она встречается чаще в молодом возрасте и у мужчин, с показателями около 4,9 на 100 000 лиц [27]. В большинстве случаев при травме почки проводится консервативное лечение с успешным сохранением органа [28–31].

Тупая травма обычно возникает вследствие ДТП, падения с высоты, наезда на пешехода и нападения на человека [32], в результате чего происходит повреждение паренхимы и/или ворот. Экстренное торможение при аварии может привести к разрыву ворот почки или лоханочно-мочеточникового сегмента.

Огнестрельные и колото-резаные раны представляют собой наиболее частые причины проникающих ранений почки. Повреждение почки при проникающем ранении, как правило, более серьезное и менее предсказуемое, чем при тупой травме. В городских условиях частота проникающих ранений выше [33]. При проникающих ранениях наблюдается прямое повреждение паренхимы почки, сосудистой ножки или чашечно-лоханочной системы. Высокоскоростная пуля или осколки могут вызвать более значительное повреждение паренхимы и чаще всего сопровождаются полиорганным поражением [34].

В настоящее время чаще всего используется классификация комитета по органным повреждениям AAST [13], которая валидирована и позволяет прогнозировать осложнения и необходимость вмешательства [35, 36]. Данная классификация остается наиболее информативной. В настоящее время в большинстве случаев при повреждении 1–4-й степени проводится консервативное лечение. Продолжает обсуждаться вопрос обновления классификации повреждений высокой степени для выделения травм, при которых наиболее эффективна ранняя ангиоэмболизация, реконструкция или нефрэктомия [29, 37].

Таблица 4.1.1. Шкала повреждений почки AAST

Степень*	Описание повреждения
1	Ушиб или стабильная подкапсульная гематома
	Травма без разрыва
2	Стабильная околопочечная гематома
	Кортикальный разрыв глубиной < 1 см без экстравазации мочи
3	Кортикальный разрыв глубиной > 1 см без экстравазации мочи
4	Разрыв через корково-мозговое соединение в чашечно-лоханочную систему или Сосудистое: повреждение сегментарной артерии или вены с образовавшейся гематомой или частичное повреждение сосудов или тромбоз сосудов
5	Разрыв: отрыв почки или Сосудистое: отрыв почечной ножки

** При двусторонней травме степень тяжести повреждения увеличивается на одну степень до третьей степени.*

4.1.2. Диагностика

В настоящее время диагностика травмы почки при стабильном состоянии пациента основана на выполнении компьютерной томографии (КТ), часто выполняемой до консультации уролога [38, 39]. Важно учитывать все параметры при определении показаний для КТ, если они не абсолютные. Возможные факторы серьезной травмы включают экстренное торможение (падение, ДТП на высо-

кой скорости) или прямой удар в бок. В раннюю фазу интенсивной терапии следует уделить особое внимание исходным заболеваниям почек [40] или повреждению единственной почки [41]. Исходные изменения почки, например гидронефроз, повышают риск повреждения [42].

На протяжении всего процесса диагностики необходимо оценивать жизненные признаки. Физикальное исследование позволяет определить кровоподтеки в боку, болезненность живота, колотое ранение или входное и выходное пулевое отверстие в поясничной области.

Необходимо оценивать общий анализ мочи, гематокрит и исходный уровень креатинина. Основным показателем является примесь крови в моче в виде микро- или макрогематурии, хотя серьезные травмы, включая отрыв лоханочно-мочеточникового сегмента, повреждения сосудов почечной ножки, тромбоз сегментарной артерии и в ряде случаев колотые ранения, могут не сопровождаться гематурией [43–45]. Гематурия, которая не соответствует анамнезу травмы, может свидетельствовать о ранее имеющейся патологии [46]. Тест мочи с полосками является быстрым методом диагностики гематурии, с частотой ложноположительных результатов около 3–10% [47]. Повышенный уровень креатинина, как правило, свидетельствует об исходной патологии почек.

4.1.3. Методы визуализации: критерии рентгенологической оценки

Цель обследования заключается в оценке степени травмы, повреждений других органов и исходной патологии почек и подтверждении наличия второй почки. Применение инструментальных методов зависит от стабильности гемодинамики, поскольку при нестабильном состоянии необходимо экстренно выполнять лапаротомию. Большинству пациентов с травмой средней/тяжелой степени КТ выполняется сразу же после поступления. Если пациенту не выполнялись инструментальные методы диагностики, показания к визуализации почек включают [32, 48–51]:

- макрогематурию;
- микрогематурию и однократный эпизод снижения артериального давления;
- травму после экстренного торможения и/или серьезные повреждения смежных органов;
- проникающее ранение;
- клинические признаки, указывающие на возможную травму почки, включая боль в боку, ссадины, перелом ребер, вздутие живота и/или пальпируемое образование или болезненность при пальпации.

4.1.3.1. Компьютерная томография

КТ является методом выбора у гемодинамически стабильных пациентов. Она широко распространена и позволяет быстро и точно определить наличие и степень повреждения почки [52], подтвердить наличие второй почки и оценить повреждения других органов. В идеале КТ включает три фазы [53]:

1) в артериальную фазу можно оценить повреждения сосудов и наличие активной экстравазации контраста;
2) снимки в нефрографическую фазу позволяют оценить контузию и разрывы паренхимы;
3) отсроченные изображения (5 минут) необходимы для диагностики повреждения чашечно-лоханочной системы и мочеточника [53].

На практике пациентам с травмой обычно проводят стандартизированную КТ всего тела, а отсроченные снимки, как правило, не выполняются. При подозрении на травму почки и недостаточном описании изменений рекомендуется выполнить отсроченные снимки. У пациентов с травмой редко встречается контраст-индуцированная нефропатия [54].

4.1.3.2. Ультразвуковое исследование

При первичном обследовании пациентов с критическими повреждениями необходимо использовать протокол FAST (Focused Assessment Sonography in Trauma) для выявления гемоперитонеума в качестве причины кровотечения и гиповолемии. Однако его не следует использовать на рутинной основе для оценки травмы солидных органов, поскольку он имеет низкую чувствительность, зависит от оператора, не дает точного описания травмы и уступает КТ. Протокол также подходит для наблюдения [55–57].

4.1.3.3. Экскреторная урография

Экскреторную урографию вытеснили поперечно-срезовые изображения, и ее следует выполнять только при отсутствии КТ [49]. Интраоперационная экскреторная урография с выполнением одного снимка позволяет подтвердить наличие функционирующей контралатеральной почки у пациентов, состояние которых не позволяет использовать инструментальные методы перед операцией [58]. Она включает болюсное введение контраста в дозе 2 мл/кг с выполнением снимка через 10 минут. Качество снимков, как правило, низкое. Пальпация контралатеральной почки является недостоверным критерием функции [18].

4.1.3.4. Магнитно-резонансная томография

Диагностическая точность магнитно-резонансной томографии (МРТ) в диагностике травм почки сопоставима с таковой у КТ [59, 60]. Тем не менее логистические проблемы в транспортировке пациента в кабинет МРТ делают непрактичным ее рутинное использование.

4.1.3.5. Радионуклидные исследования

Радионуклидные исследования не играют роли в первичной оценке пациентов с травмой почки. При длительном наблюдении повторное исследование позволяет выявить зоны сморщивания, потерю функции или обструкцию [61].

4.1.4. Лечение

4.1.4.1. Консервативное лечение

Консервативное лечение травм почки можно рассматривать в рамках пошагового подхода, который начинается с консервативного ведения с возможным переходом к малоинвазивному лечению и/или хирургической ревизии при необходимости. Следует отметить, что данный алгоритм может отличаться в различных центрах в зависимости от доступных методов; однако необходимо подчеркнуть важность постепенного повышения инвазивности методов лечения [29].

4.1.4.1.1. Тупая травма почки

Стабильность гемодинамики является основным критерием, определяющим выбор лечения пациентов с травмой почки. Консервативное лечение в большинстве случаев представляет собой подход первой линии. При стабильном состоянии оно включает поддерживающую терапию, лабораторный контроль, постельный режим и наблюдение. Первичное консервативное лечение связано с более низкой частотой нефрэктомии и не сопровождается повышением частоты ближайших или отдаленных осложнений [62].

При повреждениях 1–3-й степени показано консервативное лечение [63, 64]. При повреждениях 4-й степени в большинстве случаев проводится консервативное лечение, но требования для последующего вмешательства выше [65]. При сохранении экстравазации мочи и отсутствии разрывов паренхимы после тупой травмы почки показана установка стента и/или нефростомы [66].

У большинства пациентов с травмой почки 5-й степени определяются нестабильность гемодинамики и серьезные сопутствующие повреждения, вследствие чего им часто проводится ревизия и нефрэктомия [67, 68]. Тем не менее результаты ряда исследований свидетельствуют о безопасности выжидательной тактики при повреждениях 4-й и 5-й степени [29, 30, 69–73]. Односторонние повреждения основной почечной артерии или односторонний тромбоз артерии при стабильной гемодинамике, как правило, можно вести консервативно, а хирургическое лечение показано при двустороннем поражении или единственной функционирующей почке [74]. Длительная тепловая ишемия до операции, как правило, приводит к необратимому повреждению и потере почки.

4.1.4.1.2. Проникающие ранения почки

При проникающих ранениях, как правило, проводится хирургическое лечение. В настоящее время допускается селективное консервативное лечение проникающих ранений брюшной полости у стабильных пациентов [65, 75, 76].

При повреждении почки локализация травмы, стабильность гемодинамики и данные методов визуализации являются основными определяющими необходимости ревизии. Большинство проникающих колотых ранений низкой степени, расположенных кзади от передней подмышечной линии, можно проводить консервативно при стабильном состоянии пациента [77]. Повреждения почки вследствие колотых ранений 3-й и выше степени можно вести консервативно, но они требуют более тщательного наблюдения, поскольку являются менее прогнозируемыми и связаны с высокой частотой отсроченных вмешательств [77, 78]. Консервативное лечение проникающей травмы у стабильных пациентов дает хорошие результаты в 50% случаев колотых ранений и 40% огнестрельных ранений [30, 79–82].

4.1.4.1.3. Селективная ангиоэмболизация

Эмболизация сосудов играет основную роль в консервативном лечении тупой травмы почки у гемодинамически стабильных пациентов [83–85]. Поскольку в настоящее время отсутствуют валидированные критерии для отбора больных, показания к эмболизации в травматологических центрах варьируют. Общепринятыми показаниями для эмболизации являются активная экстравазация контраста на КТ, артериовенозная фистула и псевдоаневризма [86]. Наличие активной экстравазации и крупной гематомы (размером > 25 мм) является хорошим прогностическим фактором необходимости эмболизации [86, 87].

Хотя эмболизацию можно проводить при консервативном ведении травмы почки любой степени, она наиболее эффективна при повреждениях высокой степени (> 3 по AAST) [83–85]. Если эмболизация включена в тактику консервативного лечения травмы высокой степени, оно эффективно при повреждениях 3-й степени в 94,9%, 4-й степени – в 89% и 5-й степени – в 52% случаев [83, 84]. Чем выше степень повреждения почки, тем выше риск неэффективности эмболизации и необходимости повторного вмешательства [88].

Повторная эмболизация позволяет избежать нефрэктомии у 67% пациентов, а открытая ревизия после неэффективной эмболизации, как правило, заканчивается удалением почки [88, 89]. Несмотря на опасения по поводу инфаркта паренхимы и использования йодистых контрастов, по данным литературы, ангиоэмболизация не влияет на частоту и исход острого повреждения почки после травмы [90]. При тяжелой политравме или высоком операционном риске можно провести эмболизацию основной артерии в качестве окончательного метода лечения или перед выполнением нефрэктомии.

В литературе опубликовано недостаточно данных по эффективности эмболизации при проникающих ранениях почки. В одном исследовании показано, что ее эффективность при проникающей травме в три раза ниже [75], но она успешно применяется при кровотечении, артериовенозной фистуле и псевдоаневризме при консервативном лечении проникающих ранений [91].

4.1.4.1.4. Катетеризация мочевого пузыря

При стабильном состоянии пациента и травме низкой степени катетеризация не требуется. Установка уретрального катетера показана в случае выраженной макрогематурии и необходимости динамического наблюдения или стентирования. При установке стента требуется более длительная катетеризация. После уменьшения выраженности макрогематурии и активизации пациента необходимо удалять уретральный катетер.

4.1.4.1.5. Повторная визуализация (в ранние сроки)

Абсолютные показания к КТ включают фебрильную температуру, необъяснимое снижение гематокрита или сильную боль в боку. Повторная визуализация также рекомендуется при повреждении почки высокой степени и проникающих ранениях через 2–4 дня после травмы с целью минимизации отдаленных осложнений. Повторная визуализация необязательна при стабильном клиническом состоянии пациентов с повреждением почки 1–3-й степени [92].

4.1.4.2. Хирургическое лечение

4.1.4.2.1. Показания для ревизии почки

Отсутствие ответа или временный ответ на инфузионную терапию являются абсолютным показанием для ревизии [75, 76]. В настоящее время наблюдается тенденция к выполнению ангиоэмболизации на фоне продолжения реанимационных мероприятий [93]. Показания к ревизии определяются этиологией и степенью повреждения, необходимостью переливания крови и наличием нарастающей или пульсирующей околопочечной гематомы, выявленной при лапаротомии, проводимой по поводу других повреждений [94]. Сосудистые повреждения 5-й степени считаются абсолютным показанием для ревизии [35].

4.1.4.2.2. Результаты хирургического лечения и реконструкции

Общая частота ревизии после тупой травмы низкая [95]. Цель ревизии после травмы почки заключается в контроле кровотечения и сохранении органа. В большинстве публикаций предлагается чрезбрюшинный доступ к почке [96, 97]. Рекомендуется заходить в забрюшинное пространство, не вскрывая ограниченную гематому; временная тампонада почечной ямки позволяет сохранить почку в случае интраоперационного кровотечения [98]. Подход к ножке осуществляют через заднюю париетальную брюшину, которую рассекают над аортой немного медиальнее нижней брыжеечной вены или путем тупой диссекции вдоль плоскости фасции поясничной мышцы, около магистральных сосудов, с наложением сосудистого зажима на почечную ножку [98].

При отсутствии активного забрюшинного кровотечения (стабильной гематоме) не рекомендуется входить в забрюшинное пространство. Центрально расположенная или увеличивающаяся гематома свидетельствует о повреждении почечной ножки, аорты или нижней полой вены, которые могут представлять угрозу жизни и требуют ревизии [99].

Решение о реконструкции почки принимается во время операции. Общая частота нефрэктомии во время ревизии составляет около 30% [100]. Повреждения других органов брюшной полости немного повышают риск нефрэктомии [101]. Смертельный исход обычно связан с общей тяжестью травмы, и к нему редко приводит повреждение почки [102]. При высокоскоростных огнестрельных ранениях реконструктивные вмешательства технически затруднительны и, как правило, выполняется нефрэктомия [103].

Самой частой техникой реконструкции является ренорраф ия. При выявлении девитализированной ткани проводится резекция почки. В случае повреждения чашечно-лоханочной системы проводится герметичное ушивание, хотя хорошие результаты также дает сведение паренхимы над поврежденной чашечно-лоханочной системой.

При реконструкции эффективно применяются гемостатические препараты и клей [104]. Во всех случаях рекомендуется дренировать ипсилатеральное забрюшинное пространство.

Восстановление повреждений сосудов после тупой травмы эффективно лишь в редких случаях [105]. Попытка восстановления целесообразна у пациентов с единственной почкой или двусторонним повреждением [106]. Нефрэктомия при повреждении основной почечной артерии дает сопоставимые с реконструкцией сосуда результаты и при краткосрочном наблюдении не оказывает отрицательного влияния на почечную функцию. При кровотечении или расслоении основного ствола почечной артерии можно выполнить стентирование.

4.1.5. Наблюдение

Риск осложнений при выборе консервативного лечения зависит от этиологии, степени и характера повреждения [107, 108]. Наблюдение включает физикальное исследование, общий анализ мочи, рентгенологическое обследование, повторное измерение артериального давления и уровня креатинина [67]. При визуализации можно выявить ряд осложнений. При неосложненных повреждениях низкой степени контрольная визуализация не показана. УЗИ проводят с целью описания анатомии почки после травмы без дополнительной лучевой нагрузки. Реносцинтиграфия позволяет оценить функциональное восстановление почки после травмы и реконструкции [61]. Рекомендуется ежегодно измерять артериальное давление для исключения реноваскулярной гипертензии [109].

4.1.5.1. Осложнения

Ранние осложнения, которые развиваются в течение месяца после травмы, включают кровотечение, инфекцию, перинефральный абсцесс, сепсис, мочевые свищи, артериальную гипертензию, экстравазацию мочи и уриному. К отсроченным осложнениям относятся кровотечение, гидронефроз, мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит, артериальная гипертензия, артериовенозная фистула, гидронефроз и псевдоаневризма. Позднее забрюшинное кровотечение может быть угрожающим жизни, и в таких случаях рекомендуется проводить селективную эмболизацию [110]. При формировании перинефрального абсцесса предпочтительным методом является чрескожное дренирование [95].

Травма почки является редкой причиной артериальной гипертензии [111, 112]. Она может развиваться остро в результате внешней компрессии перирональной гематомой (почка Пейджа) или хронически, в случае образования рубцовой ткани или в результате тромбоза почечной артерии, сегментарных артерий, стеноза почечной артерии (почка Гольдблатта) или артериовенозной фистулы. В таких случаях проводится артериография. Показанием к лечению является сохранение гипертензии. Лечение может включать медикаментозную терапию, удаление ишемизированного сегмента паренхимы, сосудистую реконструкцию или нефрэктомию [109].

Артериовенозная фистула обычно проявляется отсроченной гематурией и чаще всего развивается после проникающих ранений. При симптоматических фистулах эффективна чрескожная эмболизация, но в случае более крупной фистулы показана открытая ревизия [113]. Развитие псевдоаневризм является редким осложнением тупой травмы почки.

4.1.6. Ятрогенные повреждения почки

Для минимизации осложнений и смертности необходимо своевременно диагностировать ятрогенную травму почки и проводить адекватное лечение. Наиболее частой причиной ятрогенной травмы является чрескожный доступ, операции при мочекаменной болезни, онкологические вмешательства (лапароскопические и открытые) и трансплантация [3]. Диагностика и лечение проводятся по описанному выше алгоритму.

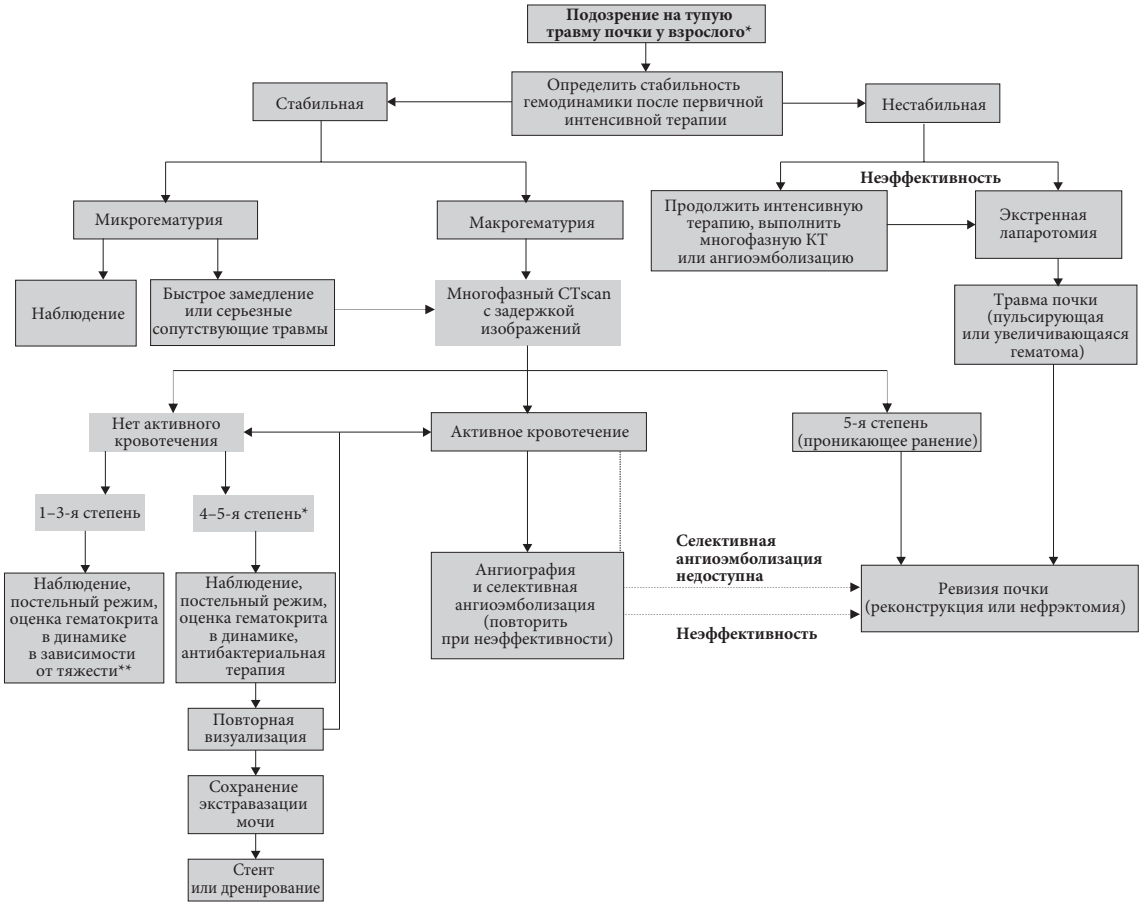
4.1.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по диагностике и лечению травмы почки

Резюме по данным литературы	**УД**
Наиболее достоверным методом определения ургентности состояния является оценка жизненных признаков на момент поступления	3
Следует уделять особое внимание пациентам с единственной почкой и исходными заболеваниями почек	4
Гематурия является основным симптомом повреждения почки, однако она может появляться не во всех случаях	3
Наиболее информативным методом диагностики и стадирования повреждений почки у гемодинамически стабильных пациентов является многофазная КТ с контрастным усилением	3
Стабильность гемодинамики является основным критерием для отбора пациентов на консервативное ведение	3
Ангиоэмболизация представляет собой эффективный метод при активном кровотечении, связанном с повреждением почки, при отсутствии других показаний для экстренной ревизии органов брюшной полости	3
При достижении контроля над гемостазом и сохранении достаточного количества паренхимы почки следует проводить реконструкцию	3
Частота ятрогенных повреждений почки зависит от типа операции (1,8–15%); чаще всего наблюдается травма сосудов	3
В литературе представлено недостаточно данных по отдаленным последствиям травмы почки. Наблюдение должно включать физикальное исследование, общий анализ мочи, инструментальные методы, оценку уровня креатинина крови, а также ежегодное измерение артериального давления для диагностики реноваскулярной гипертензии	4

Рекомендации	**СР**
Диагностика	
При поступлении следует оценить стабильность гемодинамики	Сильная
Необходимо уточнить информацию об операциях на почке и имеющихся заболеваниях (обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента, крупные кисты, мочекаменная болезнь)	Сильная
При подозрении на травму почки необходимо исключить гематурию	Сильная
При тупой травме КТ с контрастным усилением показана в следующих случаях: • макрогематурия; • микрогематурия у гемодинамически нестабильных пациентов; • травма после экстренного торможения и/или серьезные повреждения смежных органов; • проникающее ранение • клинические признаки, указывающие на возможную травму почки, включая боль в боку, ссадины, перелом ребер, вздутие живота, пальпируемое образование или болезненность при пальпации	
Лечение	
При тупой травме почки и стабильной гемодинамике проводится консервативное лечение с динамической оценкой жизненных показателей	Сильная
При изолированных колотых и низкоскоростных огнестрельных ранениях почки 1–4-й степени и стабильном состоянии показана выжидательная тактика	Сильная
При активном кровотечении у пациентов с повреждением почки и отсутствии других показаний к экстренной лапаротомии проводится эмболизация	Сильная
Показания для ревизии почки включают: • сохранение нестабильности гемодинамики; • увеличивающуюся или пульсирующую околопочечную гематому; • повреждение сосудов почки 5-й степени	Сильная
При контролируемом кровотечении и достаточном объеме жизнеспособной паренхимы почки проводится реконструкция	Слабая
Показания к повторной визуализации включают фебрильную температуру, боль в боку или снижение гематокрита	Сильная
Наблюдение в течение трех месяцев после тяжелого повреждения почки включает: • физикальное исследование; • общий анализ мочи; • рентгенологические методы (на индивидуальной основе), в том числе реносцинтиграфию; • повторное измерение артериального давления; • оценку функции почек	Слабая
Необходимо ежегодно измерять артериальное давление для диагностики реноваскулярной гипертензии	Сильная

4.1.8. Алгоритмы лечения

Лечение травмы почки



** За исключением проникающих ранений 5-й степени.*
*** Антибиотики показаны при всех проникающих ранениях.*

Рис. 4.1.1. Алгоритм лечения при травме почки

4.2. Повреждения мочеточника

4.2.1. Встречаемость

Повреждения мочеточника встречаются относительно редко, поскольку он относительно защищен благодаря небольшому размеру, подвижности и прилежащим позвонкам, костям таза и мышцам. Травма мочеточника чаще всего имеет ятрогенный характер (около 80%) [114]. Она встречается при открытых, лапароскопических и эндоскопических операциях и часто не распознается интраоперационно. Любая травма мочеточника может привести к тяжелым последствиям [115].

4.2.2. Эпидемиология, этиология и патогенез

Травма мочеточника составляет 1–2,5% повреждений всех урологических органов [114, 116–118], с более высокими показателями в условиях современной боевой травмы [119]. Проникающие внешние ранения мочеточника, преимущественно вследствие огнестрельных ранений, описаны в основном в современных публикациях, гражданских и военных [114, 116, 120]. Около 1/3 случаев внешних повреждений мочеточника вызвано тупой травмой, как правило при ДТП [117, 118].

Повреждение мочеточника следует исключать во всех случаях проникающих ранений брюшной полости, особенно при огнестрельных ранениях, поскольку их частота составляет 2–3% [114]. Кроме того, при тупой травме живота, связанной с экстренным торможением, лоханка почки может отрываться от мочеточника [114]. В различных исследованиях варьирует локализация внешних повреждений мочеточника, но чаще всего они вовлекают верхнюю треть [116–118].

Ятрогенная травма может произойти при различных обстоятельствах: перевязка или перегиб нитью, раздавливание зажимом, частичное или полное пересечение, термическое повреждение или ишемия при деваскуляризации [120–122]. При этом обычно поражается нижняя треть мочеточника [114, 120, 121, 123]. Самой частой причиной ятрогенной травмы являются гинекологические операции (табл. 4.2.1), но она может произойти при вмешательствах на толстом кишечнике, особенно при брюшно-промежност-

ной резекции и низкой передней резекции прямой кишки [124]. За последние 20 лет отмечается снижение частоты ятрогенных повреждений мочеточника [120, 125] вследствие улучшения техники, инструментов и опыта хирургов. Появление новых методов лечения в гинекологии, включая робот-ассистированные вмешательства, не привело к снижению частоты повреждения мочеточника [126].

Уретероскопия является частой причиной ятрогенной травмы мочеточника. Шкала градации повреждений мочеточника (PULS) позволяет стандартизировать интраоперационную травму во время уретероскопии [127].

Факторы риска ятрогенной травмы включают состояния, которые изменяют нормальную анатомию, например распространенный рак, предыдущее хирургическое лечение или лучевую терапию, дивертикулит, эндометриоз, анатомические деформации и сильное кровотечение [120, 124, 127, 128]. Нераспознанные повреждения мочеточника встречаются гораздо чаще и не всегда диагностируются интраоперационно [115].

Таблица 4.2.1. Частота повреждений мочеточника при различных операциях

Операция	**Частота, %**
Гинекологические [123, 129, 130]	
Вагинальная гистерэктомия	0,02–0,5
Абдоминальная гистерэктомия	0,03–2,0
Лапароскопическая гистерэктомия	0,2–6,0
Урогинекологические операции (при недержании мочи/пролапсе)	1,7–3,0
Операции на толстом кишечнике [122, 129, 131]	0,15–10
Уретероскопия [125]	
Повреждение слизистой	0,3–4,1
Перфорация мочеточника	0,2–2,0
«Подрытие» под устье/отрыв	0–0,3
Радикальная простатэктомия [132]	
Открытая позадилонная	0,05–1,6
Робот-ассистированная	0,05–0,4

4.2.3. Диагностика

Поскольку диагностика повреждений мочеточника затруднительна, необходимо сохранять высокую настороженность. При проникающих внешних ранениях диагностика обычно проводится при лапаротомии [133], но в большинстве случаев тупой травмы и ятрогенных повреждений она, как правило, отсрочена [120, 123, 134].

4.2.3.1. Клиническая диагностика

Внешние травмы мочеточника, как правило, сопровождаются серьезными повреждениями органов брюшной полости и малого таза. Проникающие ранения обычно связаны с повреждением сосудов и кишечника, а тупые травмы сопровождаются переломом костей таза и пояснично-крестцового отдела позвоночника [117, 118]. Гематурия является недостоверным и плохим прогностическим признаком травмы мочеточника, поскольку определяется только у 50–75% пациентов [114, 120, 135].

Для интраоперационного выявления ятрогенной травмы мочеточника можно ввести внутривенно красящее вещество (индигокармин). Как правило, повреждения диагностируется позднее, при развитии обструкции верхних мочевыводящих путей, мочевого свища или сепсиса. При поздней диагностике наблюдаются следующие клинические признаки: боль в боку, недержание мочи, подтекание мочи из влагалища или по дренажам, гематурия, фебрильная температура, уремия или уринома. При пропущенном повреждении повышается частота осложнений [114, 119, 134]. Ранняя диагностика позволяет выполнить первичную реконструкцию, которая дает более высокие результаты [130, 136].

4.2.3.2. Инструментальная диагностика

Многофазная КТ является основным методом визуализации у пациентов с травмой. КТ широко распространена и позволяет оценить все структуры малого таза и брюшной полости. Патогномоничным признаком повреждения мочеточника служит экстравазация контраста на КТ [137]. Однако во многих случаях единственными симптомами могут быть гидронефроз, асцит, уринома или небольшое расширение мочеточника. В сомнительных случаях с целью диагностики проводится ретроградная или антеградная урография [120]. Экскреторная урография, особенно с выполнением одного снимка, не обладает необходимой информативностью, поскольку дает ложноотрицательные результаты у 60% пациентов [114, 120].

4.2.4. Профилактика ятрогенных повреждений

Профилактика ятрогенного повреждения мочеточника основана на визуальном определении его локализации и тщательной интраоперационной диссекции окружающих его тканей [120–122]. Профилактическая установка стента помогает в визуализации и пальпации мочеточника и, как правило, используется в осложненных случаях (около 4% в крупных сериях) [138, 139]. Хотя стентирование облегчает выявление повреждений мочеточника [121], оно не снижает его риск [140]. Кроме очевидных недостатков (возможные осложнения и стоимость), стент может изменять положение мочеточника и снижать его гибкость [121, 131].

4.2.5. Лечение

Лечение повреждений мочеточника зависит от многих факторов, включая характер, степень и локализацию повреждения. При интраоперационном выявлении перевязки мочеточника можно развязать шов и установить стент. При частичном разрыве мочеточника рекомендуется установить стент или нефростому. Стентирование считается более эффективным методом, поскольку позволяет реканализировать мочеточник и снизить риск развития стриктуры [120]. С другой стороны, необходимо взвесить преимущества его установки и риск усиления травмы мочеточника. Как правило, при повреждениях мочеточника рекомендуется ранняя пластика. При нестабильном состоянии предпочтительным является контроль повреждений с перевязкой мочеточника, отведением мочи (через нефростому) и отсроченной пластикой [141]. При поздней диагностике повреждения рекомендуется устанавливать нефростому со стентом или без него [120].

В большинстве случаев первым шагом в случае поздней диагностики повреждений мочеточника является эндоурологическое лечение путем стентирования с возможным бужированием. Оно проводится ретроградно или антеградно через нефростомический ход. Согласно опубликованным данным, эффективность стентирования составляет от 14 до 89% [143–145]. При его неэффективности показана открытая или робот-ассистированная пластика [146]. Основные принципы хирургического лечения повреждений мочеточника представлены в табл. 4.2.2. При огнестрельных ранениях настоятельно рекомендуется проводить широкое освежение краев из-за взрывного характера повреждения.

4.2.5.1. Повреждения верхней и средней трети мочеточника

При повреждениях длиной до 2–3 см обычно можно выполнить уретероуретероанастомоз [114]. Если технически это невозможно, показан уретерокаликоанастомоз. При внепочечной лоханке большого размера и стриктуре лоханочно-мочеточникового сегмента можно выполнить пластику спиральным лоскутом лоханки по методике Culp-DeWeerd [147]. При протяженных дефектах мочеточника эффективным вариантом является трансуретероуретероанастомоз, при котором проксимальную культю мочеточника переносят через среднюю линию и анастомозируют с контралатеральным мочеточником. Частота стриктур анастомоза составляет 4%, а ревизия проводится в 10% случаев [148].

4.2.5.2. Повреждения нижней трети мочеточника

Реимплантация мочеточника (уретеронеоцистоанастомоз) представляет собой наиболее эффективный метод лечения повреждений дистального отдела, поскольку первичная травма обычно нарушает его кровоснабжение. Вопрос о выполнении рефлюксного или нерефлюксного анастомоза остается противоречивым, поэтому необходимо взвешивать риск клинически значимого рефлюкса и обструкции мочеточника.

Для выполнения ненатяжного анастомоза, как правило, необходимо подшивать мочевой пузырь к сухожилию поясничной мышцы. Для повышения подвижности мочевого пузыря можно пересечь контралатеральную верхнюю пузырную ножку. Эта операция имеет очень высокую эффективность (97%) [148]. При протяженных дефектах нижней/средней трети мочеточника можно использовать тубуляризированный лоскут мочевого пузыря L-образной формы (операция Боари). Данная операция занимает много времени и, как правило, не проводится в остром периоде. Ее эффективность достигает 81–88% [149].

4.2.5.3. Протяженный дефект мочеточника

При протяженном дефекте мочеточника можно использовать сегмент кишечника, как правило подвздошной кишки (интерпозиция подвздошного трансплантата). Кишечная пластика противопоказана пациентам с почечной недостаточностью или заболеваниями кишечника. При наблюде-

нии необходимо контролировать биохимические показатели для диагностики гиперхлоремического метаболического ацидоза [150]. Отдаленные осложнения включают стриктуру анастомоза (3%) и образование свища (6%) [151]. В случае потери значительной длины мочеточника или нескольких неудачных пластик можно выполнить аутотрансплантацию почки в таз. При этом сосуды почки анастомозируют с подвздошными сосудами и проводят реимплантацию мочеточника [152, 153].

Пластика мочеточника слизистой щеки представляет собой дополнительный вариант при протяженном повреждении мочеточника, особенно в рецидивных случаях, в качестве альтернативы аутотрансплантации. Общая эффективность составляет 90%, но в литературе представлено недостаточно данных [154].

Таблица 4.2.2. Принципы хирургического лечения повреждения мочеточника

• Иссечение краев мочеточника до здоровых тканей
• Спатуляция краев мочеточника
• Создание герметичного анастомоза рассасывающимися нитями
• Установка мочеточникового стента
• Установка наружного дренажа
• Изоляция повреждения с помощью брюшины или сальника

4.2.6. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению травмы мочеточника

Резюме по данным литературы	**УД**
Самой частой причиной травмы мочеточника является ятрогенное повреждение.	3
Огнестрельные ранения составляют большую часть проникающих травм мочеточника, а ДТП – большинство случаев тупой травмы	3
Травма мочеточника обычно сопровождается тяжелым повреждением органов брюшной полости и малого таза	3
Гематурия является недостоверным и плохим показателем травмы мочеточника	3
Профилактическая установка стента перед операцией не предотвращает повреждения мочеточника, но помогает его диагностировать	2
Эндоурологическое лечение небольших свищей и стриктур мочеточника является безопасным и эффективным подходом	3
При больших повреждениях мочеточника необходимо проводить реконструкцию с временной деривацией мочи	3

Рекомендации	**СР**
Для профилактики травмы мочеточников во время операций на органах брюшной полости и малого таза необходимо визуально определять их локализацию	Сильная
При всех проникающих ранениях органов брюшной полости, тупой травме после экстренного торможения необходимо помнить о риске повреждения мочеточника	Сильная
Профилактическая установка стента показана только в отдельных случаях	Сильная
При ятрогенных повреждениях мочеточника, выявленных интраоперационно, показана одномоментная пластика	Сильная
При поздней диагностике ятрогенных повреждений мочеточника показана установка нефростомы или мочеточникового стента	Сильная
При стриктурах мочеточника тип реконструкции зависит от локализации и протяженности	Сильная

4.2.7. Алгоритм лечения

Лечение повреждений мочеточника

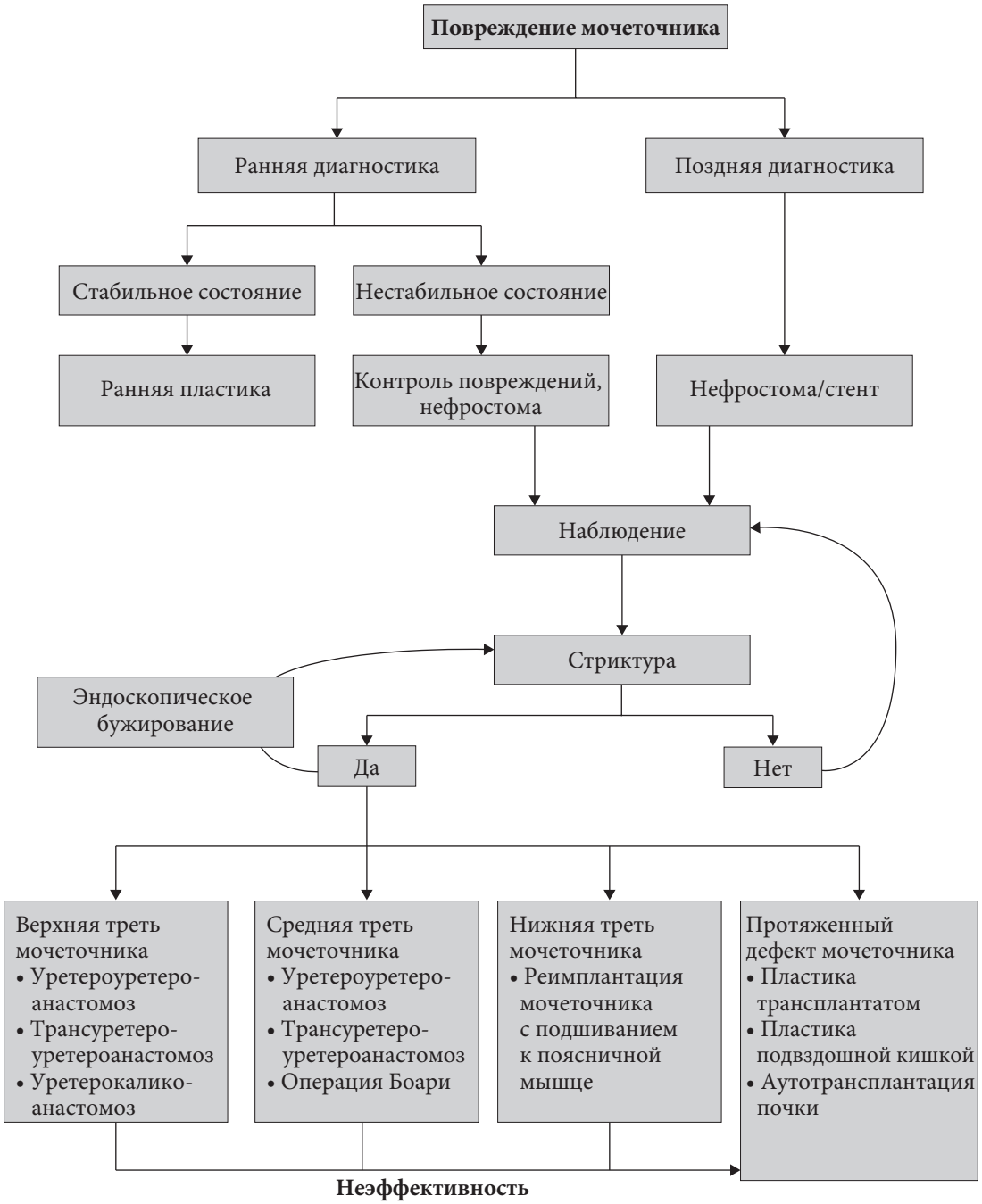


Рис. 4.2.1. Лечение повреждений мочеточника

4.3. Повреждение мочевого пузыря

4.3.1. Классификация

Повреждения мочевого пузыря в зависимости от локализации классифицируются как внутрибрюшинные, внебрюшинные и сочетание внутри- и внебрюшинного разрыва [155]. От локализации зависит тактика лечения [156]. По этиологии травма мочевого пузыря разделяется на неятрогенную (тупую и проникающую) и ятрогенную (внешнюю и внутреннюю).

4.3.2. Эпидемиология, этиология и патогенез

ДТП являются самой частой причиной тупой травмы мочевого пузыря, далее идут падения, производственная травма/переломы костей таза и удары в нижние отделы живота [117, 155, 157]. Примерно у 60–90% пациентов с повреждениями мочевого пузыря, вызванными тупой травмой, имеются переломы костей таза, а у 44–68,5% больных с травмой мочевого пузыря определяется повреждение других органов брюшной полости [158, 159]. При переломе костей таза частота повреждений мочевого пузыря составляет 3,2–3,6% [117, 160], однако при тяжелой травме она может достигать 26,5% [161]. В 5–20% случаев наблюдается сочетанное повреждение мочевого пузыря и уретры [156, 159, 162].

Частота внебрюшинных (22,4–61,1%) и внутрибрюшинных разрывов (38,9–65,8%) варьирует в различных исследованиях [163]. Внебрюшинные разрывы почти всегда связаны с переломом костей таза [157, 159]. Повреждение, как правило, вызвано нарушением целостности тазового кольца и натяжением переднебоковой стенки мочевого пузыря возле основания (в зоне прикрепления связок) или контртягой, которая приводит к разрыву в месте, противоположном перелому. Самый высокий риск повреждения мочевого пузыря отмечается при смещении тазового кольца на > 1 см, диастазе лобкового симфиза > 1 см и переломе ветвей лобковых костей [117, 156]. Изолированные переломы вертлужной впадины редко связаны с повреждением мочевого пузыря [156, 159, 164]. В редких случаях наблюдается перфорация мочевого пузыря острым костным фрагментом [156].

Внутрибрюшинные разрывы вызваны внезапным повышением внутрипузырного давления, вторично к удару в область таза или нижние отделы живота. Основание мочевого пузыря представляет собой самую слабую его часть, и разрыв обычно происходит в этом месте [156]. Редким исключением в конфликтных регионах и ряде городских условий служат проникающие ранения, преимущественно огнестрельного характера [155, 165, 166]. В настоящее время важной причиной повреждений мочевого пузыря в асимметричных конфликтах являются самодельные взрывные устройства [167]

4.3.2.1. Ятрогенное повреждение мочевого пузыря

Мочевой пузырь является урологическим органом, который чаще всего подвергается ятрогенному повреждению [168]. В таблице 4.3.2 представлена частота ятрогенного повреждения мочевого пузыря во время различных вмешательств. Внешнее ятрогенное повреждение мочевого пузыря чаще всего происходит во время акушерских и гинекологических операций, реже – после урологических и хирургических вмешательств [168]. Основные факторы риска включают операции в анамнезе, воспаление и злокачественные опухоли [168]. Частота перфорации мочевого пузыря при установке синтетического слинга у женщин для лечения стрессового недержания мочи составляет 4,9%. При обтураторном доступе показатели статистически значимо ниже по сравнению с позадилонным доступом [169].

Внутреннее ятрогенное повреждение мочевого пузыря преимущественно наблюдается во время трансуретральной резекции (ТУР) мочевого пузыря. Описанные факторы риска включают большой размер опухоли, пожилой возраст, ранее проводимые операции на мочевом пузыре (ТУР мочевого пузыря, внутрипузырные инстилляции) и локализацию в области верхушки мочевого пузыря [170, 171]. Кроме того, риск перфорации повышен при опухолях боковой стенки мочевого пузыря вследствие стимуляции запирательного нерва [172, 173]. Внебрюшинные разрывы встречаются чаще, чем внутрибрюшинные перфорации [171, 174]. В редких случаях необходима ревизия (0,16–0,57%) [170].

Таблица 4.3.2. Частота ятрогенного повреждения мочевого пузыря во время различных операций

Операция	**Частота, %**
Акушерские и гинекологические	
Лапароскопическая/робот-ассистированная радикальная гистерэктомия (по поводу злокачественных заболеваний) [175]	4,19–4,59
Абдоминальная радикальная гистерэктомия (по поводу злокачественных заболеваний) [175]	2,37
Лапароскопическая/абдоминальная гистерэктомия (по поводу доброкачественных заболеваний) [176, 177]	1–2,7
Вагинальная гистерэктомия (по поводу доброкачественных заболеваний) [176, 177]	0,6–2,5
Кесарево сечение [178]	0,08–0,94
Абдоминальные	
Циторедуктивные операции на органах брюшной полости [179]	4,5
Операции на прямой кишке [180]	0,27–0,41
Операции на тонком/толстом кишечнике [180]	0,12–0,14
Лапароскопическая пластика паховой грыжи [181]	0,04–0,14
Урологические операции	
ТУР мочевого пузыря [182, 183]	3,5–58
Позадилонные мужские слинги [184]	8,0–19
Синтетический слинг (позадилонный) [169, 185]	4,91–5,5
Установка трансвагинальных систем [186]	2,84
Пубовагинальный слинг [185]	2,8
Лапароскопическая сакрокольпопексия [187]	1,9
Синтетический слинг (трансобтураторный) [185]	1,61
Кольпосуспензия по Берчу [185, 188]	1,0–1,2
Кольпораффия собственными тканями [186]	0,53

4.3.3. Диагностика

Основным признаком повреждения мочевого пузыря является макрогематурия [156, 157]. Абсолютным показанием для инструментальной диагностики является сочетание перелома костей таза и макрогематурии [156] или микрогематурии с переломом тазового кольца со смещением > 1 см или диастазом лобкового симфиза > 1 см или при повреждении задней уретры [156]. Кроме того, травму мочевого пузыря необходимо исключать при тупой травме уретры и высоком показателе шкалы Injury Severity Score (ISS) [189]. При отсутствии этих абсолютных показаний решение о выполнении визуализации принимается с учетом других клинических признаков и симптомов [156, 157, 165, 190]:

- невозможность осуществить мочеиспускание;
- болезненность при пальпации живота, или вздутие живота вследствие мочевого асцита, или признаки мочевого асцита при визуализации органов брюшной полости;
- уремия и повышенный уровень креатинина вследствие реабсорбции брюшиной;
- входное/выходное отверстие в нижних отделах живота, промежности или ягодичной области при проникающих ранениях.

К признакам внешнего ятрогенного повреждения мочевого пузыря относятся экстравазация мочи, видимые разрывы, появление уретрального катетера и крови и/или газа в моче во время лапароскопии [178]. Наиболее достоверным методом оценки целостности является визуальный осмотр [168]. Кроме того, в диагностике помогает введение в мочевой пузырь метиленового синего [191]. Если перфорация мочевого пузыря произошла близко к треугольнику Льето, необходимо осмотреть устья мочеточников [168, 178].

О внутреннем ятрогенном повреждении мочевого пузыря свидетельствует появление при цистоскопии жировой ткани, темного пространства между волокнами детрузора или визуализация кишечника [182]. Признаками обширной перфорации являются невозможность наполнить мочевой пузырь, снижение оттока ирригационной жидкости и вздутие живота [192].

Клинические признаки и симптомы ятрогенного повреждения мочевого пузыря, не выявленного интраоперационно, включают гематурию, боль в животе, вздутие живота, динамическую кишечную непроходимость, перитонит, сепсис, подтекание мочи из раны, снижение диуреза и повышение уровня креатинина [168, 178]. Ятрогенное повреждение мочевого пузыря во время гистерэктомии или кесарева сечения может осложняться формированием пузырно-влагалищного или пузырно-маточного свища [178, 193].

4.3.3.1. Цистография

Цистография является предпочтительным методом диагностики повреждений мочевого пузыря неятрогенного характера и при подозрении на ятрогенное повреждение мочевого пузыря в послеоперационном периоде [193, 194]. Обзорная и КТ-цистография обладают сопоставимой чувствительностью (90–95%) и специфичностью (100%) [157, 195]. КТ-цистография обладает более высокой чувствительностью в выявлении костных фрагментов в мочевом пузыре и повреждений шейки мочевого пузыря и позволяет выявить повреждения других органов брюшной полости [156, 159].

Цистография проводится путем ретроградного наполнения мочевого пузыря разбавленным контрастным веществом объемом не менее 300–350 мл [194, 196]. Для исключения повреждений мочевого пузыря недостаточно пассивного наполнения мочевого пузыря путем пережатия уретрального катетера во время экскреторной фазы КТ или экскреторной урографии [157]. При внутрибрюшинной экстравазации контрастное вещество определяется в брюшной полости, обтекая петли кишечника и/или органы брюшной полости [197]. При внебрюшинных разрывах экстравазация контраста в околопузырной клетчатке по форме напоминает пламя. Появление контрастного вещества во влагалище свидетельствует о наличии пузырно-влагалищного свища [193].

4.3.3.2. Цистоскопия

Цистоскопия является предпочтительным методом выявления внутрибрюшинных интраоперационных повреждений мочевого пузыря, поскольку позволяет напрямую визуализировать разрыв. При цистоскопии можно оценить локализацию повреждения по отношению к треугольнику Льето и устьям мочеточников [197]. Отсутствие наполнения мочевого пузыря во время цистоскопии свидетельствует о большой перфорации. Цистоскопия рекомендуется для выявления перфорации мочевого пузыря (или уретры) после установки синтетического слинга позадилонным доступом [169, 188]. Рутинное выполнение цистоскопии во время других гинекологических вмешательств не рекомендуется [198], хотя она показана при любом подозрении на повреждение мочевого пузыря.

4.3.3.3. Ультразвуковое исследование

Ультразвуковое исследование не обладает необходимой информативностью для диагностики травмы мочевого пузыря, хотя оно позволяет определить наличие свободной жидкости в брюшной полости или внебрюшинном пространстве.

4.3.4. Профилактика

Для снижения риска повреждения при каждой операции, проводимой в непосредственной близости от мочевого пузыря, необходимо его опорожнять путем катетеризации [191, 199]. Кроме того, следует определять локализацию баллона катетера [191]. При опухолях, расположенных на боковой стенке, для снижения риска ятрогенного повреждения во время ТУР рекомендуется проводить блокаду запирательного нерва и общую анестезию с достаточной релаксацией мышц [173]. Использование биполярной ТУР для снижения риска стимуляции запирательного нерва остается противоречивым [172, 173]. Боевые системы защиты таза снижают риск повреждения мочевого пузыря и других органов мочеполовой системы при срабатывании самодельных взрывных устройств [167, 200].

4.3.5. Лечение

4.3.5.1. Консервативное лечение

Консервативное ведение включают клиническое наблюдение, дренирование мочевого пузыря и антибактериальную профилактику [171]. Оно является стандартным методом лечения неосложненных внебрюшинных разрывов мочевого пузыря вследствие тупой травмы [156, 159, 162] или ятрогенного повреждения [171].

Консервативное лечение также показано в случае неосложненного внутрибрюшного разрыва после ТУР мочевого пузыря или нераспознанного повреждения во время операции при условии отсутствия перитонита и пареза кишечника [183, 1978]. В дополнение рекомендуется устанавливать дренажи в брюшную полость, особенно при более крупных разрывах [192, 201]. Кроме того, консервативное лечение допустимо в отдельных случаях небольших проникающих изолированных внебрюшинных повреждений мочевого пузыря [163, 190, 202].

4.3.5.2. Хирургическое лечение

Ушивание мочевого пузыря проводится рассасывающимися нитями [163, 168]. В литературе не опубликовано данных о преимуществе двухрядного ушивания (слизистая – детрузор) по сравнению с герметичным однорядным ушиванием [159, 163].

4.3.5.2.1. Тупые повреждения неятрогенного характера

Хотя в большинстве случаев внебрюшинные разрывы можно лечить консервативно, в случае поражения шейки мочевого пузыря, попадания костных фрагментов в стенку, одновременного повреждения прямой кишки или влагалища или ущемления стенки мочевого пузыря требуется хирургическая ревизия [156]. В настоящее время при переломах тазового кольца все чаще проводят открытую стабилизацию и внутреннюю фиксацию остеосинтетическим материалом. Во время этого вмешательства необходимо ушить внебрюшинный разрыв мочевого пузыря для снижения риска инфекции [203]. Кроме того, при хирургической ревизии по поводу других повреждений рекомендуется ушивать внебрюшинные разрывы для снижения риска инфекционных осложнений и уменьшения сроков восстановления [162].

При внутрибрюшинных разрывах всегда требуется ушивание [156, 159], поскольку экстравазация мочи в брюшную полость может приводить к перитониту, сепсису и смерти [158]. Кроме того, необходимо осматривать органы брюшной полости на предмет повреждений, а при выявлении уриномы ее следует дренировать. Ушивание внутрибрюшинного разрыва можно выполнить лапароскопическим доступом [157].

4.3.5.2.2. Проникающие ранения неятрогенного характера

Стандартом лечения является экстренная ревизия, иссечение поврежденной мышцы мочевого пузыря и первичное ушивание стенки [165, 166]. Для осмотра стенки мочевого пузыря и дистального отдела мочеточников рекомендуется проводить срединную цистотомию [163, 165]. Огнестрельные ранения часто сопровождаются повреждениями толстой и прямой кишки, которые требуют выведения колостомы [165, 190]. При большинстве огнестрельных ранений имеется два повреждения стенки (входное и выходное отверстие), поэтому необходимо тщательно осматривать мочевой пузырь для выявления обоих ранений [165]. Поскольку травмирующий предмет (пуля, нож) не является стерильным, рекомендуется проводить антибактериальную терапию [166].

4.3.5.2.3. Ятрогенное повреждение мочевого пузыря

При интраоперационном выявлении повреждений проводится первичное ушивание [204]. Тактика лечения при повреждениях мочевого пузыря, не выявленных во время операции, или внутренних повреждениях зависит от локализации. При внутрибрюшинном разрыве стандартом является хирургическая ревизия с ушиванием дефекта [197]. Если ревизия проводится после ТУР мочевого пузыря, необходимо осмотреть кишечник для исключения его повреждения [170]. При внебрюшинном разрыве ревизия требуется только при большой перфорации, осложненной симптоматическим скоплением жидкости. В таких ситуациях необходимо дренировать затек с возможным ушиванием перфорации [205]. Если перфорация мочевого пузыря произошла во время установки синтетического слинга или трансвагинальной системы, проводится повторная установка слинга и катетеризация мочевого пузыря на 2–7 дней [206].

4.3.6. Наблюдение

Чтобы избежать повышения внутрипузырного давления и обеспечить нормальное заживление мочевого пузыря, необходимо постоянное дренирование [168, 207]. При консервативном лечении повреждений мочевого пузыря (травматических или после внешнего ятрогенного воздействия) следует выполнить цистографию для оценки заживления мочевого пузыря и удалить уретральный катетер при отсутствии экстравазации контраста [156]. Первую цистографию рекомендуется проводить через 10 дней после повреждения [163]. В случае сохранения экстравазации необходимо выполнить цистоскопию для исключения костных фрагментов в мочевом пузыре, а при их отсутствии повторить цистографию через неделю [156].

После ушивания простых травм у здоровых пациентов катетер можно удалять через 5–10 дней без проведения цистографии [207, 208]. При ушивании сложных повреждений (с поражением треугольника, реимплантацией мочеточников) или при наличии факторов риска плохого заживления раны (использование стероидов, плохое питание) рекомендуется выполнять контрольную цистографию [163, 207]. При консервативном лечении внутренних ятрогенных повреждений мочевого пузыря рекомендуется удалять уретральный катетер через 5 и 7 дней после вне- и внутрибрюшинных разрывов соответственно [171, 174].

4.3.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению травмы мочевого пузыря

Резюме по данным литературы	**УД**
При сочетании переломов костей таза и макрогематурии отмечается высокая частота повреждения мочевого пузыря	3
Цистография является предпочтительным методом диагностики повреждений мочевого пузыря неятрогенного характера и при подозрении на ятрогенную травму в послеоперационном периоде	
Цистография проводится путем ретроградного наполнения мочевого пузыря разбавленным контрастным веществом объемом не менее 300–350 мл. Для исключения травмы мочевого пузыря недостаточно пассивного наполнения мочевого пузыря при пережатии уретрального катетера во время экскреторной фазы КТ или экскреторной урографии	
Риск перфорации мочевого пузыря во время установки трансобтураторного синтетического слинга по поводу стрессового недержания мочи ниже, чем для позадилонного слинга	1a
Консервативное лечение, включая клиническое наблюдение, установку уретрального катетера и антибактериальную профилактику, является стандартом лечения неосложненных внебрюшинных разрывов мочевого пузыря вследствие тупой травмы	
При внебрюшинных травмах мочевого пузыря с поражением шейки мочевого пузыря, попаданием костных фрагментов в стенку, сопутствующим повреждением прямой кишки или влагалища или ущемлением стенки мочевого пузыря требуется хирургическая ревизия для снижения риска осложнений и времени восстановления	
При внутрибрюшинных разрывах показана ревизия, поскольку экстравазация мочи в брюшную полость может привести к перитониту, абдоминальному сепсису и смерти	
При неосложненной внутрибрюшинной травме мочевого пузыря во время эндоскопических вмешательств показано консервативное лечение при отсутствии перитонита и пареза кишечника	
В случае сложных повреждений (с вовлечением треугольника Льето, необходимости реимплантации мочеточника) или наличия факторов риска нарушения заживления раны (прием стероидов, плохое питание) перед удалением катетера рекомендуется выполнить цистографию	

Рекомендации	СР
При наличии макрогематурии и перелома костей таза следует выполнить цистографию	Сильная
При подозрении на ятрогенную травму в послеоперационном периоде необходимо провести цистографию	Сильная
Во время цистографии необходимо активно вводить не менее 300–350 мл разбавленного контрастного вещества	Сильная
Для исключения повреждения мочевого пузыря после установки субуретрального слинга позадилонным доступом необходимо выполнять цистоскопию	Сильная
При неосложненных внебрюшинных перфорациях мочевого пузыря показано консервативное лечение	Слабая
В случае поражения шейки мочевого пузыря и/или сопутствующих повреждений, которые требуют хирургического лечения, показано хирургическое лечение внебрюшинных разрывов мочевого пузыря	Сильная
В случае внутрибрюшинного разрыва стенки мочевого пузыря после тупой травмы проводится срочная ревизия с ушиванием стенки пузыря	Сильная
При небольших, неосложненных внутрибрюшинных перфорациях мочевого пузыря во время эндоскопических вмешательств показано консервативное лечение	Слабая
Для оценки заживления стенки мочевого пузыря после пластики сложных повреждений или при наличии факторов риска плохого заживления раны рекомендуется проводить контрольную цистографию	Сильная

4.4. Травма уретры

4.4.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

4.4.1.1. Травма передней уретры у мужчин

Повреждение бульбозного отдела уретры преимущественно связано с тупой травмой. При этих повреждениях луковица придавливается к лобковому симфизу, что приводит к разрыву уретры в этом месте [209]. Возможные механизмы включают травму «всадника» или удар в промежность. В 15% случаев повреждения передней уретры сочетаются с переломом полового члена [210, 211]. Проникающие ранения передней уретры встречаются редко и обычно связаны с огнестрельными ранами, ножевыми ранениями, укусом собак, сажанием на кол или ампутацией полового члена [209, 212]. В зависимости от пораженного сегмента проникающие ранения обычно сопровождаются повреждением полового члена, яичек и/или костей таза [212, 213]. Другой редкой причиной повреждения передней уретры является введение инородных тел. Как правило, это наблюдается при аутоэрогенной стимуляции или связано с психиатрическими расстройствами [214].

Ятрогенное повреждение представляет собой наиболее частый тип травмы уретры у мужчин [215, 216]. Встречаемость повреждений уретры при установке уретрального катетера составляет 6,7 на 1000 катетеризаций [217]. Травма может быть связана с созданием ложного хода кончиком катетера, раздутием баллона в уретре или удалением катетера при не полностью сдутом баллоне [217]. Важным профилактическим мероприятием является соблюдение строгих показаний для установки уретрального катетера [215]. Проведение программ обучения катетеризации мочевого пузыря позволяет значительно снизить риск осложнений [218, 219]. Предварительные данные свидетельствуют о том, что установка катетера по проводнику или использование безопасного клапана для надувания баллона позволяют предотвратить травму уретры в случае сложной катетеризации [220, 221]. При инструментальных манипуляциях (ТУР предстательной железы (ПЖ), цистоскопия) могут поражаться все отделы уретры [215]. При установке пенильных протезов риск перфорации уретры составляет 0,1–4%. Частота повреждения проксимального отдела уретры выше, чем дистального [222].

4.4.1.2. Повреждения задней уретры у мужчин

Тупые повреждения задней уретры практически всегда связаны с переломом костей таза с разрывом тазового кольца [215, 216, 209, 223], который, как правило, развивается после ДТП [224]. С хирургической точки зрения эти повреждения разделяются на частичные или полные разрывы [224]. При полном разрыве между краями уретры имеется дефект, в котором образуется рубцовая ткань. При этом в рубцовой ткани отсутствует стенка уретры, и любой просвет представляет собой свищевой ход между краями уретры [225]. Травмы шейки мочевого пузыря и ПЖ встречаются редко и преимущественно происходят по передней поверхности шейки и простатического отдела уретры по средней линии [226]. В редких случаях наблюдается полное пересечение шейки мочевого пузыря или отрыв передней части ПЖ [226]. Кроме того, часто встречаются сопутствующие травмы головы, грудной клетки, органов брюшной полости и/или позвоночника (до 66% случаев) [224].

Проникающие ранения таза, промежности или ягодиц (преимущественно огнестрельного характера) могут приводить к повреждению задней уретры, но такие случаи в мирное время встречаются крайне редко [226]. Они очень часто сопровождаются другими повреждениями (80–90%), как правило органов брюшной полости [165, 227].

Сопутствующие повреждения при тупой и проникающей травме задней уретры могут представлять угрозу жизни, и от них зависит тактика обследования и лечения [224]. Поздние осложнения повреждений задней уретры включают стриктуры, недержание мочи и эректильную дисфункцию и могут оказывать крайне неблагоприятное влияние на качество жизни [228]. После травматического разрыва задней уретры эректильная дисфункция развивается примерно у 34% пациентов [229].

4.4.1.3. Повреждения уретры у женщин

Повреждения уретры во время родов встречаются редко и включают небольшие (пери)уретральные разрывы во время естественного родоразрешения. Основным этиологическим фактором тупой травмы уретры является перелом костей таза [228, 230], однако он встречается реже, чем у мужчин. Данный факт можно объяснить эластичностью влагалища и женской уретры [228, 230], а также, как правило, менее тяжелыми и чаще стабильными переломами костей таза [156, 224]. При нестабильных переломах костей таза у женщин следует сохранять высокую настороженность в отношении травмы уретры [230]. Повреждения уретры у женщин классифицируются на два типа: продольные или частичные (наиболее часто) и поперечные или полные [230]. Кроме того, возможны сопутствующие повреждения мочевого пузыря или влагалища; по этой причине у женщин имеется риск развития недержания мочи и уретровлагалищных свищей [224, 230].

Установка синтетического слинга для лечения стрессового недержания мочи осложняется повреждением уретры в 0,2–2,5% случаев [231] и является важной причиной ятрогенной травмы уретры.

4.4.2. Диагностика

4.4.2.1. Клинические признаки

Основным признаком повреждения уретры является наличие крови в меатусе, хотя ее отсутствие не исключает травму [156, 224]. Другим классическим признаком является невозможность осуществить мочеиспускание (при пальпации наполненного мочевого пузыря), которая часто наблюдается при полном разрыве уретры [224, 225]. При неполном разрыве отмечаются гематурия и боль при мочеиспускании. Экстравазация мочи и кровотечение могут приводить к отеку и кровоподтекам в мошонке, половом члене и/или промежности в зависимости от локализации и степени повреждения. Эти клинические симптомы могут появляться позднее (> 1 часа) [225].

Для исключения повреждения прямой кишки (до 5% случаев) всегда необходимо проводить пальцевое исследование, при котором можно определить высокое положение ПЖ, хотя оно является недостоверным признаком [156, 225]. Пропущенное повреждение прямой кишки может приводить к серьезным осложнениям, вплоть до летального исхода. О травме прямой кишки может свидетельствовать кровь на перчатке и/или пальпируемый разрыв [156]. Другим признаком повреждения уретры является трудность или невозможность катетеризации [156, 225].

О повреждении уретры у женщин может свидетельствовать сочетание перелома таза и крови в области входа во влагалище, повреждение влагалища, гематурия, уретроррагия, отек губ, острая задержка мочеиспускания или трудности при катетеризации [156, 228]. Для оценки травмы влагалища проводится пальцевое исследование [156, 228].

4.4.2.2. Восходящая уретрография

Восходящая уретрография является стандартным методом диагностики повреждений уретры у мужчин в остром периоде [156, 232]. Она проводится путем введения в меатус 20–30 мл контрастного вещества через катетер Фолея и сдавления меатуса раздутым в ладьевидной ямке баллоном. Снимок выполняют в косом положении под углом 30°. При переломе костей таза необходимо смещать на 30° сам аппарат, а не пациента [224]. При нестабильном состоянии восходящую уретрографию следует отложить до его стабилизации [156, 165].

Патогномоничным признаком является любая экстравазация контраста за пределы уретры [225]. Обычная картина неполного разрыва включает экстравазацию контраста из уретры на фоне заполнения мочевого пузыря. При полном разрыве наблюдается массивная экстравазация без наполнения мочевого пузыря [224]. Хотя уретрограмма позволяет определить локализацию повреждения (передняя или задняя уретра), не во всех случаях можно дифференцировать полный и частичный разрыв [223, 224]. По этой причине любая классификация на основе восходящей уретрографии является недостоверной [223, 224]. У женщин короткая уретра и отек вульвы делают выполнение адекватной уретрографии практически невозможным [233].

Перед отсроченным лечением стандартом является комбинация восходящей уретрографии и антеградной цистоуретрографии для оценки локализации и выраженности сужения уретры, а также состоятельности шейки мочевого пузыря [224].

4.4.2.3. Уретроцистоскопия

Гибкая цистоскопия является методом диагностики повреждений уретры в остром периоде и позволяет дифференцировать полный и неполный разрыв [232]. При подозрении на травму уретры, связанную с переломом полового члена, рекомендуется выполнять гибкую цистоскопию вместо восходящей уретрографии, поскольку последняя часто дает ложноотрицательные результаты [234, 235]. У женщин, у которых короткая уретра не дает возможности провести рентгенологическое исследование, уретроцистоскопия и вагиноскопия являются диагностическими методами выбора [156, 230]. Если перед реконструкцией при микционной цистоуретрографии не удается оценить состоятельность шейки мочевого пузыря, рекомендуется выполнить цистоскопию надлобковым доступом [224].

4.4.2.4. Ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография

В остром периоде УЗИ применяют для установки троакарной цистостомы [224]. При сложных повреждениях уретры, связанных с переломом костей таза, МРТ уретры дает ценную диагностическую информацию, которая помогает выбрать правильную стратегию лечения [236], включая точную оценку длины дистракционного дефекта, степень смещения ПЖ и наличие/отсутствие ложного хода [236].

4.4.3. Тактика лечения

4.4.3.1. Травма передней уретры у мужчин

4.4.3.1.1. Ранняя ревизия и реконструкция уретры

Ранняя ревизия показана при повреждениях, связанных с переломом полового члена [211], и проникающих ранениях, не угрожающих жизни [228]. При небольших разрывах проводится простое ушивание [211]. В случае полных разрывов без потери большого количества тканей показана резекция с концевым анастомозом [211, 212]. При более протяженных дефектах или риске инфицирования (например, укушенные раны) выполняется марсупиализация уретры с этапной уретропластикой [232].

При проникающих ранениях показана пери- и послеоперационная антибактериальная терапия [237]. Роль экстренной уретропластики при тупых повреждениях уретры остается противоречивой. При выполнении экстренной уретропластики показатели рецидива не отличаются от таковых при установке цистостомы с последующей отсроченной уретропластикой (у 88,3% пациентов был полный разрыв; 11,7 и 18,6%; p = 0,71). Время до восстановления самостоятельного мочеиспускания статистически значимо ниже в группе ранней уретропластики (27 и 192 дня) [228]. По данным 23 исследований (n = 591), частота стриктур после ранней уретропластики достигает 14,4% [239]. При анализе прямых сравнительных исследований показано, что композитная частота стриктур после ранней уретропластики составляет 20% по сравнению с 44,2% после раннего эндоскопического сопоставления, но при этом выше длительность госпитализации и объем кровопотери [239].

В случае перфорации дистального отдела уретры во время установки пенильных протезов необходимо ушить уретру на уретральном катетере. Имплантация проводится вторым этапом [240].

4.4.3.1.2. Деривация мочи

Тупые повреждения передней уретры связаны с контузией губчатого тела, которая затрудняет оценку границ резекции уретры в остром периоде. По этой причине целесообразно выполнить деривацию мочи [232], варианты которой включают установку цистостомы или (попытку) ранней эндоскопической реканализации путем катетеризации уретры [232]. Установка цистостомы превосходит по эффективности раннее эндоскопическое сопоставление с установкой уретрального катетера [239, 241]. Деривация мочи при частичном и полном разрыве уретры осуществляется в течение 1–2 и 3 недель соответственно [232, 241]. После частичного разрыва уретры в 68% случаев наблюдается реканализация, но она редко (14%) встречается после полного разрыва [241]. В обзоре 49 китайских исследований (n = 1015) эффективность эндоскопического сопоставления после тупой травмы передней уретры составила 57% (диапазон 0–100%) [239]. Сильные различия по эффективности, вероятнее всего, связаны с включением пациентов с неполными и полными разрывами, поскольку в обзоре не проводился раздельный анализ. При ятрогенных или угрожающих жизни проникающих ранениях варианты лечения включают установку уретрального катетера или цистостомы [228, 242]. При повреждениях уретры легкой степени и контузии уретры деривация мочи не требуется [3].

4.4.3.2. Травма задней уретры у мужчин

4.4.3.2.1. Экстренные мероприятия

Поскольку повреждения задней уретры, как правило, связаны с другими тяжелыми травмами, реанимационные мероприятия с экстренной хирургической ревизией имеют абсолютный приоритет [224]. Особенно часто сопутствующие повреждения, требующие ревизии, наблюдаются при проникающих ранениях [165, 227]. Хотя в первые часы после травмы не обязательно выполнять отведение мочи [225], ранняя деривация предпочтительна по трем основным причинам:

- для оценки диуреза, поскольку он является важным показателем состояния гемодинамики и функции почек;
- лечения симптоматической задержки мочи, если пациент находится в сознании;
- минимизации экстравазации мочи и ее вторичных осложнений, например инфекции и фиброза [224].

В экстренной ситуации установка цистостомы всегда является хорошим решением [225, 227]. Тем не менее в ряде случаев она сопровождается риском, особенно у нестабильных пациентов при смещении мочевого пузыря тазовой гематомой или вследствие плохого наполнения мочевого пузыря из-за гемодинамического шока или его сопутствующего повреждения. В таких случаях проводится попытка катетеризации уретры опытным специалистом. Крайне маловероятно, что при аккуратном проведении уретрального катетера может нанести дополнительную травму [224]. Если имеются сложности при катетеризации, необходимо установить троакарную цистостому под контролем УЗИ или визуальным контролем, например во время лапаротомии, выполняемой по поводу сопутствующих повреждений [224]. Установка цистостомы не повышает риск инфекционных осложнений у пациентов, которым проводится внутренняя фиксация для стабилизации перелома костей [243]. Таким образом, гипотеза о более высоком риске инфицирования ортопедических конструкций и необходимости их последующего удаления не имеет доказательств [243].

4.4.3.2.2. Раннее лечение (до 6 недель после травмы)

При частичных разрывах задней уретры необходимо установить цистостому или уретральный катетер, поскольку они могут заживать без выраженного рубцевания или обструкции [225, 228]. При установке цистостомы в случае полного разрыва облитерация уретры практически неизбежна [225, 228]. Во избежание облитерации и длительного периода установки цистостомы до выполнения реконструкции можно ушить концы уретры или сопоставить края уретры на уретральном катетере (реканализация).

4.4.3.2.2.1. Экстренная уретропластика

Экстренная уретропластика со сшиванием концов уретры технически затруднительна вследствие плохой визуализации и невозможности точно оценить степень разрыва уретры из-за выраженного отека и кровоподтеков. Это может привести к избыточному иссечению тканей. Другой проблемой является риск неконтролируемого кровотечения (в среднем 3 литра) после вскрытия тазовой гематомы [224]. Из-за крайне высоких показателей эректильной дисфункции (56%), недержания мочи (21%) и образования стриктур (69%) не рекомендуется проводить уретропластику в течение 48 часов после травмы [224].

4.4.3.2.2.2. Срочная уретропластика

Срочная уретропластика проводится в сроки от 2 дней до 6 недель после травмы при стабильном состоянии больного и коротком дистракционном дефекте, если промежность мягкая и пациент может принимать литотомическое положение [244, 245]. Срочная уретропластика позволяет избежать длительной установки цистостомы и связанного с ней дискомфорта и осложнений [244, 245]. Поскольку результаты (осложнения, рецидив стриктуры, недержание мочи и эректильная дисфункция) сопоставимы с отсроченной уретропластикой [245–247], в случае соответствия всем критериям можно выполнять срочную уретропластику.

Разрывы (при тупой или проникающей травме) шейки мочевого пузыря и простатического отдела уретры представляют собой отдельную проблему: они никогда не заживают самостоятельно, вызывают очаговую кавитацию (и источник инфекции) и травмируют внутренний сфинктер (с риском недержания мочи) [226]. В таких случаях показана реконструкция в максимально ранние сроки [223, 227, 228]. При проникающих ранениях с тяжелым повреждением ПЖ необходимо выполнить простатэктомию с сохранением шейки мочевого пузыря [227].

4.4.3.2.2.3. Срочная реканализация

Раннюю реканализацию можно выполнить при стабильном состоянии пациента во время ревизии по другим показаниям или в виде самостоятельного вмешательства при отсутствии других повреждений [165, 248]. При частичном надрыве уретры реканализация с установкой уретрального кате-

тера позволяет избежать экстравазации мочи в окружающие ткани и уменьшить воспалительный процесс. При полном разрыве целью реканализации является скорее коррекция тяжелых дистракционных дефектов, чем профилактика стриктуры [228, 249].

Реканализацию можно выполнить открытым или эндоскопическим доступом [249, 250], Эндоскопическая реканализация является предпочтительным методом, поскольку носит малоинвазивный характер и проводится под визуальным контролем [239]. Используя гибкий/ригидный цистоскоп и двухплоскостную флюороскопию, необходимо провести в мочевой пузырь струну-проводник, по которой устанавливается уретральный катетер. В ряде случаев можно использовать два цистоскопа: один проводится ретроградно (через уретру), второй – антеградно (надлобковым доступом через шейку мочевого пузыря) [224]. Длительность катетеризации в различных публикациях варьирует от 3 недель при частичном разрыве до 6 недель при полном разрыве с выполнением микционной цистоуретрографии после удаления катетера [224]. Важно избегать натяжения баллона катетера Фолея, поскольку он может повредить оставшийся сфинктерный механизм шейки мочевого пузыря [224].

При современных эндоскопических подходах частота развития стриктур после реканализации снижается до 44–49% [249, 250] по сравнению с 89–94% в случае установки цистостомы [250, 251]. В литературе отсутствуют данные о повышении риска недержания мочи (4,7–5,8%) или эректильной дисфункции (16,7–20,5%) после ранней реканализации уретры [250, 251].

Другим потенциальным преимуществом ранней реканализации является то, что при формировании стриктуры она будет короче и будет проще восстановить проходимость уретры. При коротких стриктурах без облитерации можно попробовать внутреннюю оптическую уретротомию. Примерно в 50% случаев при стриктуре уретры, развивающейся после эндоскопической реканализации, эффективно эндоскопическое лечение [249]. Однако повторные эндоскопические вмешательства при рецидиве стриктуры могут увеличить время до реконструкции и повысить риск осложнений (ложный ход, абсцесс) [252, 253]. В этой связи при развитии стриктуры после эндоскопической реканализации не рекомендуется выполнять повторное эндоскопическое лечение. В таких случаях показана уретропластика.

По данным Koraitim и соавт., ранняя (открытая) реканализация позволяет получить более короткую стриктуру с тенденцией к технически менее сложному выделению уретры во время последующего выполнения уретропластики [254]. С другой стороны, в исследовании Tausch и соавт. после эндоскопической реканализации длина стриктуры была сопоставима с таковой после установки цистостомы; кроме того, отсутствовали преимущества во время уретропластики [252]. Таким образом, эффективность реканализации ставится под большое сомнение. Кроме того, в литературе представлены противоречивые данные о том, как влияет неудачная ранняя реканализация на эффективность последующей уретропластики [224].

Вариации показателей недержания мочи, эректильной дисфункции и рецидива стриктур можно объяснить разными критериями отбора (тяжелая/менее тяжелая травма), сочетанием частичных и полных разрывов и различной длительностью наблюдения. Кроме того, данные различия затрудняют сравнение с другими методами лечения, в частности уретропластикой [156, 249].

4.4.3.2.3. Отсроченная уретропластика (более чем через 3 месяца после травмы)

Отсроченная уретропластика является стандартом лечения [13, 14]. В случае полного разрыва и установки цистостомы на три месяца облитерация уретры практически неизбежна [225]. При облитерации уретры эндоскопическое лечение неэффективно [224]. После трех месяцев установки цистостомы тазовые гематомы практически всегда рассасываются, ПЖ занимает нормальное положение, заканчивается образование рубцовой ткани [244], состояние пациента стабилизируется, и он может занимать литотомическое положение [232, 244]. При проникающих ранениях задней уретры угрожающие жизни сопутствующие повреждения, как правило, препятствуют первичному ушиванию мембранозного отдела уретры. В таких случаях рекомендуется установка цистостомы с отсроченной уретропластикой [17, 25, 26]. Методом выбора является резекция уретры с концевым анастомозом промежностным доступом, а в редких случаях при сопутствующей травме шейки мочевого пузыря или уретроректальном свище требуется уретропластика через комбинированный брюшно-промежностный доступ [255].

Общая эффективность отсроченной уретропластики составляет 86% [224]. Операция не оказывает влияния на эректильную функцию [256], однако у небольшого числа пациентов (< 7%) после операции развивается эректильная дисфункция, а у 6–20% мужчин, напротив, восстанавливается эректильная функция [224]. Недержание мочи является редким осложнением отсроченной уретропластики (около 5%) и обычно связано с несостоятельностью шейки мочевого пузыря [224]. Оценка сексуальной функции и определение показаний к хирургическому лечению (установке протезов) должны проводиться через два года после травмы, поскольку в течение этого периода времени эректильная функция может восстановиться [223, 257].

4.4.3.3. Повреждения уретры у женщин

Неотложные мероприятия при травме уретры у женщин, связанной с переломом костей таза, не отличаются от мужчин (раздел 4.4.3.2.1). Тем не менее последующая тактика отличается. Возможны следующие варианты лечения [230]:

- ранняя реканализация связана с высокой частотой стриктур и свищей;
- ранняя реконструкция (не позднее 7 дней) связана с самой низкой частотой осложнений, предпочтительна при стабильной гемодинамике [228, 230];
- поздняя реконструкция (через 7 дней и более) часто требует сложной абдоминальной или комбинированной уретропластики вагинально-абдоминальным доступом с повышенным риском недержания мочи и стеноза влагалища.

Доступ (вагинальный, абдоминальный или комбинированный) при ранней реконструкции зависит от локализации повреждения [230]. При разрыве проксимального и среднего отдела уретры показаны срочная ревизия и первичный анастомоз позадилонным и вагинальным доступом соответственно, с первичным ушиванием концов уретры или разрыва уретры. Одновременно вагинальным доступом можно ушить повреждение влагалища (двухрядным швом) [230]. При повреждении дистального отдела уретры можно не проводить лечение, поскольку оно не нарушает сфинктерный механизм, однако при повреждении влагалища требуется его ушивание. В таких случаях развивается гипоспадия [156, 233]. В случае повреждения уретры во время установки синтетического слинга показана одномоментная пластика уретры и остановка слинговой операции [231].

Таблица 4.4.1. Частота осложнений при различной тактике лечения травм уретры у женщин, связанных с переломом костей таза [230]

Тип пластики	Стриктуры, %	Свищи, %	Недержание мочи, %	Стеноз влагалища, %	Необходимость длительной деривации мочи, %
Ранняя реканализация уретры	59	13	0	0	0
Ранняя уретропластика	3	6	9	0	3
Отсроченная уретропластика	3	4	31	4	7

4.4.4. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению травмы уретры

Резюме по данным литературы	УД
Проведение программ обучения катетеризации мочевого пузыря позволяет значительно снизить риск осложнений	2b
У мужчин повреждение уретры диагностируется при наличии экстравазации контраста на уретрографии или выявлении повреждения слизистой при уретроцистоскопии	3
В отличие от уретроцистоскопии при микционной цистоуретрографии повреждение уретры у женщин пропускается примерно в 50% случаев	3
При ятрогенном повреждении уретры методом выбора является установка уретрального катетера или цистостомы	3
После деривации мочи (цистостома или уретральный катетер) у пациентов с тупой травмой передней уретры удовлетворительная реканализация просвета наблюдается в 68% случаев	3
В случае полного разрыва передней уретры деривация мочи не позволяет добиться реканализации, а ранняя уретропластика имеет сопоставимую эффективность с отсроченной	3
При угрожающих жизни повреждениях у мужчин травма уретры, связанная с переломом костей таза, не имеет приоритета в лечении и на первом этапе достаточно установить уретральный катетер или цистостому	3
После ранней эндоскопической реканализации частота стриктур снижается до 44–49% без повышения риска недержания мочи или эректильной дисфункции	3
Повторные эндоскопические операции в случае неэффективности реканализации уретры удлиняют время до радикального лечения и повышают вероятность осложнений	3
При неполных повреждениях задней уретры достаточно установить уретральный катетер или цистостому, поскольку в таких случаях не всегда образуются выраженные рубцы или обструкция	3
Экстренная уретропластика (< 48 часов) при травме уретры у мужчин, связанной с переломом костей таза, связана с более высокими показателями стриктур, недержания мочи и эректильной дисфункции по сравнению с отсроченной уретропластикой	3
Ранняя уретропластика (в сроки от двух дней до шести недель) в отдельных случаях травмы уретры у мужчин, связанной с переломом костей таза, сравнима с отсроченной уретропластикой по показателям стриктур, недержания мочи и эректильной дисфункции	3
При полном разрыве уретры, связанном с переломом костей таза у мужчин, после установки цистостомы в 86% случаев не развиваются стриктура уретры, эректильная дисфункция и недержание мочи	2a
Ранняя реконструкция уретры после травмы уретры у женщин, связанной с переломом костей таза, связана с наименьшим риском осложнений	3

Рекомендации	СР
Необходимо проводить обучение для снижения риска травматичной катетеризации	Сильная
При повреждении уретры у мужчин показана уретроцистоскопия гибким эндоскопом и/или ретроградная уретрография	Сильная
При повреждении уретры у женщин показана уретроцистоскопия и вагиноскопия	Сильная
При ятрогенных повреждениях передней уретры показана установка уретрального катетера или цистостомы	Слабая
При неполном разрыве передней уретры вследствие тупой травмы необходимо установить уретральный катетер или цистостому	Сильная
При полном разрыве передней уретры у мужчин в результате тупой травмы показана ранняя уретропластика	Слабая
Пациентам с травмой уретры, связанной с переломом костей таза, и нестабильной гемодинамикой показана установка уретрального катетера или цистостомы	Сильная
При повреждении уретры у мужчин, связанном с переломом костей таза, по возможности рекомендуется ранняя эндоскопическая реканализация	Слабая
В случае неэффективности эндоскопической реканализации уретры при травме, связанной с переломом костей таза, повторные эндоскопические вмешательства не показаны	Сильная
При частичных разрывах задней уретры необходимо установить уретральный катетер или цистостому	Сильная
При травме уретры у мужчин, связанной с переломом костей таза, экстренная уретропластика (< 48 часов) не показана	Сильная
При полном разрыве уретры у мужчин, связанном с переломом костей таза, в отдельных случаях показана срочная уретропластика в сроки от двух дней до шести недель (стабильное состояние, короткий дефект, мягкая промежность, возможность укладки в литотомическое положение)	Слабая
При полном разрыве задней уретры у мужчин, связанном с переломом костей таза, необходимо установить цистостому с отсроченным выполнением уретропластики (не ранее чем через 3 месяца)	Сильная
При травме уретры у женщин, связанной с переломом костей таза, показана срочная реконструкция или реканализация уретры	Сильная

4.4.5. Алгоритмы лечения

Для лечения повреждений передней и задней уретры у мужчин предложены следующие алгоритмы (рис. 4.4.1 и 4.4.2).

Рис. 4.4.1. Лечение травмы передней уретры у мужчин

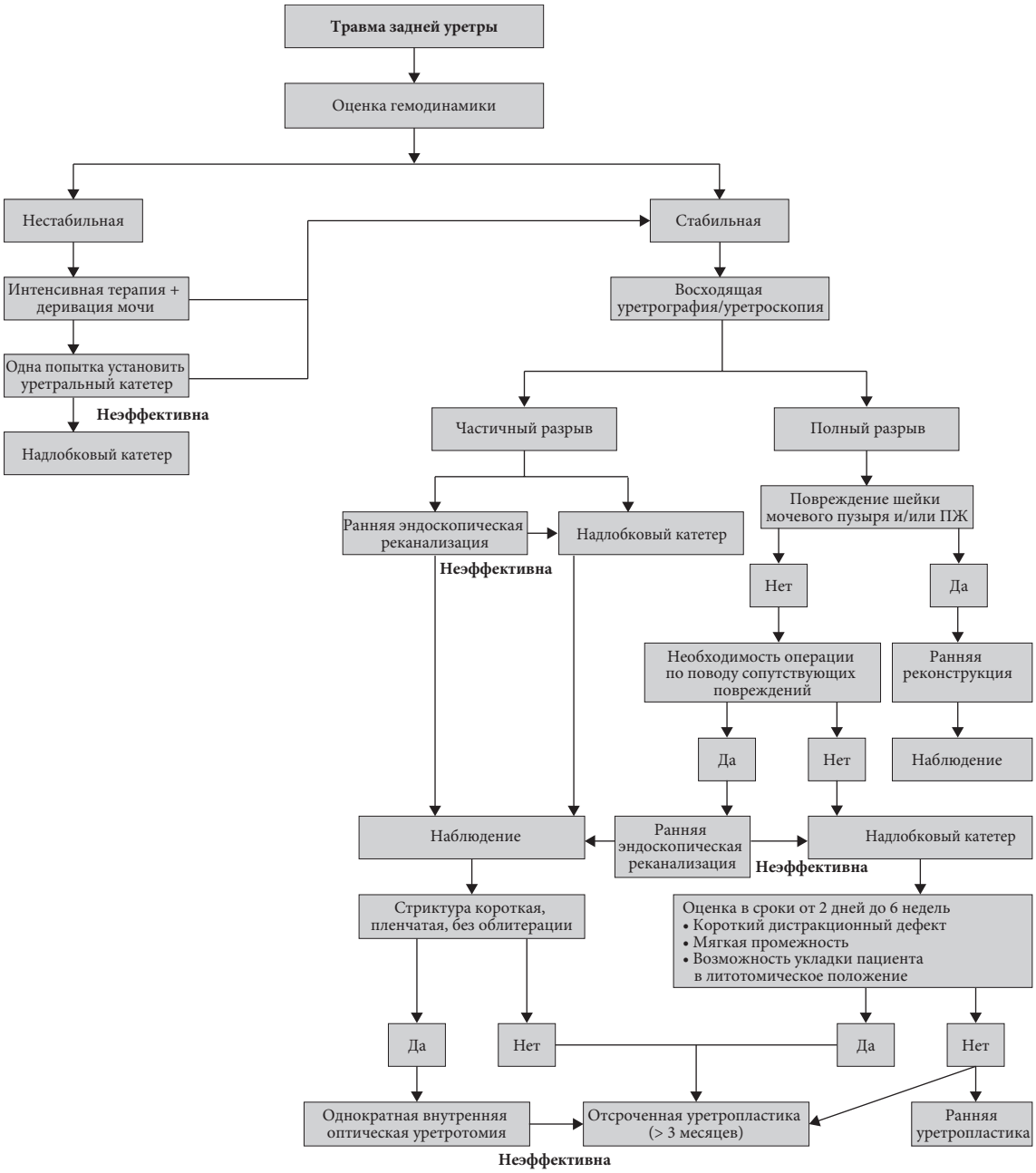


Рис. 4.4.2. Лечение травмы задней уретры у мужчин

4.5. Травма половых органов

4.5.1. Эпидемиология, этиология и патогенез

Из всех урологических травм наружные половые органы поражаются в 33–66% случаев [258]. Травма половых органов намного чаще наблюдается у мужчин, чем у женщин, особенно в возрасте 15–40 лет. Это связано с анатомическими различиями, повышенной частотой ДТП, занятием силовыми видами спорта, участием в войнах и бытовых конфликтах. У женщин при тупой травме выше риск повреждения соседних органов (мочевого пузыря, уретры, влагалища, прямой кишки и кишечника), чем у мужчин.

Повреждения половых органов, как правило, связаны с тупой травмой (80%). У мужчин травма обычно происходит с одной стороны, а двустороннее поражение мошонки или яичек наблюдается всего в 1% случаев [259]. Любой контактный вид спорта без использования необходимого защитного инструментария связан с риском травмы половых органов. Езда по пересеченной местности на велосипеде и мотоцикле (особенно на мотоциклах с бензиновым двигателем), регби, футбол и хоккей относятся к тем видам спорта, при которых чаще всего происходит тупая травма яичка [260–263]. Проникающие повреждения чаще всего вызваны огнестрельными ранениями (75,8%) [264].

Во время полового акта может произойти травма половых органов, с самым высоким риском у мужчин молодого возраста. Основные виды включают перелом полового члена, странгуляцию и некроз, а также попадание инородных тел в уретру и мочевой пузырь при занятии аутоэротизмом [265].

Наиболее важной и частой причиной тупой травмы полового члена является перелом. По данным последнего метаанализа травм полового члена, наиболее распространенные причины включают половой акт, ритуал под названием «Taqaandan» (в переводе обозначает «щелчок»), мастурбацию и перевороты в постели в 46, 21, 18 и 8,2% случаев соответственно [266]. Самым частым механизмом повреждения является выпадение полового члена из влагалища и удар о лобковый симфиз или промежность. В 60% случаев перелом происходит во время добровольного полового акта [267], как правило, когда женщина находится сверху. Перелом полового члена проявляется разрывом белочной оболочки кавернозных тел и в 10–22% случаев сочетается с подкожной гематомой и повреждением губчатого тела или уретры [268–270]. При сексуальном насилии часто происходит травма половых органов (42%) [271].

Хотя укусы животных встречаются часто, они редко затрагивают наружные половые органы. Несмотря, как правило, на небольшой размер раны, имеется риск раневой инфекции.

Огнестрельные ранения наружных половых органов встречаются относительно редко и, как правило, не представляют угрозу жизни. Тем не менее они могут оказывать значительное влияние на качество жизни. Около 40–60% проникающих ранений органов мочеполовой системы вовлекают наружные половые органы [213, 272], из которых огнестрельные ранения составляют 35% [259]. В недавно опубликованной серии повреждений в военное время в большинстве случаев причиной ранения было срабатывание самодельных взрывных устройств и других взрывчатых веществ, с небольшим процентом огнестрельных ранений [273]. У мужчин и женщин проникающие ранения половых органов в 70% случаев сочетаются с другими повреждениями. При проникающих ранениях мошонки оба яичка поражаются в 30% случаев по сравнению с 1% при тупых травмах [259, 274]. У пациентов с психическими расстройствами и транссексуалов описано членовредительство [275]. Изолированные ожоги половых органов встречаются редко, и у взрослых они, как правило, связаны с промышленными пожарами или воздействием химических веществ [276]. Пирсинг половых органов повышает риск непреднамеренной травмы у лиц обоих полов [277].

Травматическая дислокация яичка встречается редко. Чаще всего она наблюдается после ДТП [278–281]. В 25% случаев описано двустороннее смещение [279]. При прямой тупой травме мошонки частота разрыва яичка составляет около 50% [282, 283]. Он может происходить при сильной, травматической компрессии яичка по отношению к нижней ветви лобковой кости или лобковому симфизу, что приводит к разрыву белочной оболочки. Для разрыва яичка необходима сила около 50 кг [284]. Большинство повреждений полового члена с отрывом и ампутацией наносятся самому себе, но в ряде случаев они связаны с производственной травмой или насилием.

Повреждения женских половых органов могут возникать во время добровольного полового акта. До 35% всех травм половых органов происходят во время первого полового контакта. Чаще всего наблюдаются разрывы слизистой [285]. В литературе опубликовано мало случаев тупой травмы вульвы, и обычно она проявляется большой гематомой. Частота травматических гематом вульвы после естественного родоразрешения составляет 1 на 310 [286]. Гематома вульвы тесно связана с риском сопутствующих повреждений влагалища, органов таза и брюшной полости [287, 286]. Тупая травма вульвы и влагалища в 30% случаев сочетается с травмой таза, в 25% случаев развивается после нормального полового акта, в 20% – после сексуального насилия и еще в 15% случаев сопровождается другой тупой травмой [289].

4.5.2. Диагностика

4.5.2.1. Сбор анамнеза и физикальное исследование

Перелом полового члена сопровождается внезапным хрустом или треском, болью и мгновенным расслаблением полового члена. После перелома вследствие нарастающей гематомы быстро развивается локальный отек ствола полового члена [210]. Кровотечение может распространяться вдоль фасциальных слоев полового члена и переходить на нижние отделы передней брюшной стенки, если произошел разрыв фасции Бака. В ряде случаев можно пропальпировать место разрыва белочной оболочки. Менее тяжелые повреждения, как правило, не сопровождаются расслаблением полового члена, поэтому их можно дифференцировать от перелома [266].

Разрыв яичка проявляется резкой болью, тошнотой, рвотой и в ряде случаев потерей сознания. Травмированная половина мошонки болезненна, отечна, на коже определяются кровоподтеки. Как правило, яичко трудно пальпируется. Тупая травма вульвы или промежности может сопровождаться кровотечением, болью и нарушениями мочеиспускания, вследствие чего обычно показана катетеризация мочевого пузыря.

При травме половых органов необходимо выполнить общий анализ мочи. Наличие макро- и микрогематурии у мужчин требует проведения восходящей уретрографии. У женщин для исключения повреждения уретры и мочевого пузыря рекомендуется гибкая или ригидная цистоскопия

[287, 289]. При травме половых органов у женщин и наличии крови в области входа во влагалище показано обследование у гинеколога для исключения повреждения влагалища [287].

4.5.3. Методы визуализации

В сомнительных случаях при подозрении на перелом полового члена кавернозография, УЗИ или МРТ [266, 290–292] позволяют определить локализацию разрыва белочной оболочки [293] или подтвердить отсутствие ее повреждения. МРТ превосходит УЗИ в диагностике перелома полового члена [294]. При подозрении на сопутствующую травму уретры рекомендуется следовать алгоритму, представленному в разделе 4.4.

Для диагностики внутри- и/или внеяичковой гематомы, контузии или разрыва яичка необходимо выполнить УЗИ [283, 295–303]. В литературе представлены противоречивые данные по информативности УЗИ по сравнению с физикальным исследованием. В ряде публикаций специфичность метода достигает 98,6% [304]. Выявление неоднородной эхоструктуры паренхимы яичка с отсутствием четких контуров имеет высокую чувствительность и специфичность в диагностике разрыва [294]. В других работах показана низкая специфичность (78%) и чувствительность (28%) в дифференциации между разрывом яичка и гематоцеле, с диагностической точностью не более 56% [296]. Дуплексное УЗИ позволяет получить важную информацию по кровоснабжению яичка. При неубедительных данных УЗИ можно выполнить КТ или МРТ [305], но эти методы не повышают частоту выявления разрыва яичка.

4.5.4. Лечение

4.5.4.1. Укусы животных

Местное лечение зависит от степени повреждения тканей. Выбор антибиотика зависит от показателей локальной резистентности [306–308]. Необходимо учитывать риск бешенства с учетом географического положения, типа животного, характера раны и механизма атаки (провоцированная/спонтанная). Пациентам пожилого возраста и при наличии иммуносупрессии рекомендуется вводить человеческий иммуноглобулин и человеческую диплоидную клеточную вакцину [309, 310].

4.5.4.2. Человеческие укусы

Кроме ухода за раной следует учитывать, что при укусе может произойти передача вирусных инфекций. При необходимости пациентам предлагают вакцину против вируса гепатита В/иммуноглобулины и/или постконтактную профилактику против вируса иммунодефицита человека. Для более подробной информации смотрите рекомендации по лечению человеческих укусов [311].

4.5.4.3. Тупая травма полового члена

Тупая травма полового члена в расслабленном состоянии обычно не приводит к повреждению белочной оболочки. Подкожная гематома после полового акта без разрыва белочной оболочки кавернозных тел не требует хирургического вмешательства. В таких случаях рекомендуется использовать НПВС и местно прикладывать холод [312].

4.5.4.4. Перелом полового члена

Толщина белочной оболочки в расслабленном состоянии составляет около 2 мм, а при эрекции снижается до 0,25–0,5 мм, в связи с чем она становится более уязвимой к травматическому повреждению [304, 313]. При выявлении перелома полового члена показано хирургическое вмешательство с ушиванием белочной оболочки, поскольку оно дает наименьшую частоту нежелательных отдаленных осложнений и не оказывает негативного влияния на психологическое состояние больного [314]. Доступ, как правило, проводится через круговой разрез, выполненный проксимальнее венечной борозды, который позволяет полностью оголить половой член. В настоящее время чаще используется продольный разрез, расположенный в зоне перелома, или вентральный продольный разрез [234]. Для более точного определения локализации перелома перед разрезом можно выполнить гибкую цистоскопию при подозрении на травму уретры или ее подтверждении [210]. Ушивание белочной оболочки проводится рассасывающейся нитью.

4.5.4.5. Проникающие ранения полового члена

При небольшой поверхностной травме и интактной фасции Бака рекомендуется консервативное лечение [213]. При тяжелых проникающих ранениях показана хирургическая ревизия и удаление некротических тканей. Даже при обширной травме первичное сопоставление позволяет достичь приемлемого заживления благодаря прекрасному кровоснабжению ткани полового члена [275].

Принципы лечения включают удаление девитализированных тканей, максимальное сохранение оставшихся участков, гемостаз, отведение мочи по показаниям и удаление инородных тел. При сомнительной

жизнеспособности тканей их оставляют до последующей реконструктивной операции. Если необходима отсроченная пластика, она проводится через 4–6 недель после травмы, в зависимости от типа и степени повреждения.

Хирургический подход зависит от локализации и степени повреждения, но субкоронарный разрез со смещением крайней плоти в дистальном направлении, как правило, обеспечивает хороший доступ. После тщательного промывания раны необходимо ушить дефект белочной оболочки. При значительном дефекте можно выполнить одномоментную или отсроченную пластику заплатой (аутологичной подкожной веной бедра или ксенографтом).

Эластичность кожи половых органов обычно позволяет заместить достаточное количество потерянной кожи полового члена, однако при обширном дефекте кожи лечение становится более затруднительным. При выборе ткани для реконструкции следует учитывать, что она должна хорошо покрывать дефект и подходить для пластики. Расщепленные кожные лоскуты обеспечивают хорошее покрытие, и их удобно выкраивать, с хорошей воспроизводимостью и надежностью. Поскольку они сильнее сморщиваются, чем полнослойные, рекомендуется свести к минимуму их использование на стволе полового члена. Для снижения риска сморщивания рекомендовано применять кожные лоскуты толщиной не менее 0,4 мм [275]. Полнослойные кожные лоскуты на коже полового члена обеспечивают меньшее искривление, более удовлетворительные косметические результаты и устойчивость к травме во время полового акта [312]. В качестве донорского участка можно выбрать живот, ягодичную область, бедра или подмышечную область, в зависимости от предпочтений хирурга и характера повреждения. При обширном поражении более глубоких тканей или планировании в последующем имплантации протезов рекомендуется использовать кожные лоскуты, учитывая их хорошее кровоснабжение.

4.5.4.6. Повреждения с отрывом и ампутацией полового члена

Раннее лечение включает интенсивную терапию и подготовку к хирургической реимплантации полового члена, если он сохранен и несильно поврежден. Всем пациентам рекомендуется проводить реимплантацию в течение 24 часов [315].

Ампутированный половой член следует промыть в стерильном физиологическом растворе, покрыть марлей, смоченной в физиологическом растворе, положить в стерильный пакет и опустить в ледяную воду. Он не должен напрямую контактировать со льдом. Вокруг культи полового члена необходимо положить давящую повязку или турникет для предотвращения большой кровопотери. Макрохирургическое сопоставление связано с более высокой частотой стриктур уретры и более выраженным снижением чувствительности [316]. При использовании операционного микроскопа можно вначале сопоставить и сшить кавернозные тела и уретру. После этого выполняется анастомоз между дорсальными артериями полового члена, дорсальной веной и дорсальным нервом. Размер кавернозных артерий обычно слишком мал, чтобы наложить анастомоз. Фасцию и кожу ушивают послойно, после чего устанавливают уретральный катетер и цистостому.

Если не удается найти ампутированный половой член или его невозможно имплантировать, необходимо ушить культю, как это делают при резекции полового члена. В последующем можно выполнить удлинение полового члена (пересечение поддерживающей связки и пластика V-Y, формирование псевдоголовки расщепленным кожным трансплантатом и т.д.). В ряде случаев при наличии очень небольшой или нефункциональной культи необходимо провести отсроченные реконструктивные вмешательства, например фаллопластику (лобковым или лучевым лоскутом) [315].

4.5.4.7. Дислокация яичка

Различают подкожную дислокацию с эпифасциальным смещением яичка и внутреннюю дислокацию. Во втором случае яичко может располагаться в наружном паховом кольце, паховом канале или брюшной полости. При травматической дислокации проводится мануальная репозиция яичка с вторичной орхипексией. Если не удается выполнить первичную мануальную репозицию, показана экстренная орхипексия.

4.5.4.8. Гематоцеле

Если размер гематоцеле меньше, чем три размера контралатерального яичка, рекомендуется консервативное лечение [317]. При большом гематоцеле нехирургическое лечение, как правило, неэффективно и часто проводится отсроченное вмешательство (> 3 дней). При консервативном ведении гематоцеле большого размера частота орхэктомии выше, чем у пациентов, которым проводится ранняя ревизия, даже при отсутствии разрыва яичка [259, 275, 282, 318, 319]. Раннее хирургическое вмешательство позволяет сохранить яичко более чем в 90% случаев, а при отсроченной операции 45–55% пациентов проводится орхэктомия [282]. Кроме того, консервативное лечение связано с более длительной госпитализацией. По этой причине при большом размере гематоцеле следует проводить ревизию, вне зависимости от наличия контузии или разрыва яичка. При операции необходимо по крайней мере удалить сгустки крови из мешка влагалищной оболочки для уменьшения болевого синдрома и ускорения заживления.

4.5.4.9. Разрыв яичка

Если инструментальные методы не дают возможность достоверно исключить разрыв яичка, рекомендуется проводить ревизию. При операции следует эвакуировать сгустки крови и гематому, иссечь девитализированные ткани яичка и ушить белочную оболочку, обычно непрерывным швом рассасывающейся нитью 3/0.

4.5.4.10. Проникающие ранения мошонки

Проникающие ранения мошонки требуют хирургической ревизии с удалением девитализированных тканей. В зависимости от степени повреждения, как правило, проводится первичная реконструкция яичка и мошонки. При полном отрыве семенного канатика рекомендуется выполнить сопоставление без вазовазостомии, если это технически возможно [320]. После реабилитации можно провести вторичную микрохирургическую вазовазостомию, хотя в литературе описано всего несколько таких случаев [320]. При обширном поражении белочной оболочки проводится мобилизация свободного лоскута влагалищной оболочки яичка. При нестабильном состоянии пациента или невозможности реконструкции выполняется орхэктомия. После проникающих ранений мошонки рекомендуется профилактически назначать антибиотики, хотя в литературе нет данных по их эффективности. Обязательно проводится профилактика столбняка.

При обширном поражении кожи мошонки проводится ее ушивание. Благодаря эластичности кожи в большинстве случаев возможно первичное ушивание, даже при минимальной фиксации поврежденной кожи к мошонке [275]. Для хорошего заживления важнейшее значение имеет уход за раной и широкое иссечение поврежденных тканей. При значительной потере ткани половых органов, например при срабатывании самодельных взрывных устройств, как правило, требуются сложные и этапные реконструктивные вмешательства [273].

Таблица 4.5.1. Резюме по данным литературы по перелому полового члена и травме яичка

Резюме по данным литературы
Перелом полового члена
Самые частые причины перелома полового члена включают половой акт, ритуал под названием «taqaandan», мастурбацию и перевороты в постели
Перелом полового члена сопровождается внезапным хрустом или треском, болью, мгновенным расслаблением полового члена и локальным отеком
МРТ превосходит другие методы визуализации в диагностике перелома полового члена
При переломе полового члена проводится раннее хирургическое лечение с ушиванием белочной оболочки
Травма яичка
Тупая травма яичка может происходить при сильной компрессии яичка по отношению к нижней ветви лобковой кости или лобковому симфизу, что приводит к разрыву белочной оболочки
Разрыв яичка проявляется резкой болью, тошнотой, рвотой и в ряде случаев потерей сознания
УЗИ органов мошонки является предпочтительным методом диагностики травмы яичка
При травме яичка показана хирургическая ревизия с максимальным сохранением оставшихся тканей

4.5.5. Осложнения

После травмы половых органов часто развиваются различные осложнения, включая психологические последствия, эректильную дисфункцию, стриктуру уретры и бесплодие. Общая частота послеоперационных осложнений при переломе полового члена достигает 20%, с появлением бляшек или узелков и развитием эректильной дисфункции в 13,9, 2,8 и 1,9% случаев соответственно [266]. Консервативное лечение переломов полового члена не рекомендуется, поскольку оно значительно повышает риск осложнений, например абсцесса полового члена, пропущенного повреждения уретры, искривления полового члена и сохраняющейся гематомы, которая требует отсроченного хирургического лечения [321]. К поздним осложнениям консервативного лечения относятся фиброз и искривление в 35% и эректильная дисфункция в 62% случаев [267, 322].

Частота послеоперационных осложнений после реконструкции яичка у пациентов с проникающими ранениями составляет 8% [213]. Несмотря на адекватное лечение и регулярное наблюдение, после огнестрельных ранений наружных половых органов сохраняется риск таких осложнений, как эректильная дисфункция, стриктуры уретры и нарушение фертильности. Поздние осложнения включают хроническую боль и атрофию яичка. В ряде случаев пациентам, которым вначале про-

водилось консервативное лечение, требуется отсроченное хирургическое вмешательство при развитии инфекции или некупируемой боли. Травма половых органов в редких случаях представляет угрозу жизни, но основными проблемами после разрешения ранних осложнений часто становятся фертильность и выработка тестостерона [323].

4.5.6. Наблюдение

При наблюдении после травмы половых органов необходимо проводить диагностику и лечение поздних осложнений, основные из которых включают эректильную дисфункцию, стриктуры уретры и нарушение фертильности [270, 324].

4.5.7. Резюме по данным литературы и рекомендации по лечению травмы половых органов

Резюме по данным литературы	**УД**
Сопутствующее повреждение уретры осложняет перелом полового члена и требует специализированного лечения	3
Для диагностики внутри- и/или внеяичковой гематомы, контузии или разрыва яичка необходимо выполнить УЗИ. Выявление неоднородной эхоструктуры паренхимы яичка с отсутствием четких контуров имеет высокую чувствительность и специфичность	3
Хирургическое вмешательство при переломе полового члена связано с наименьшей частотой отдаленных функциональных осложнений и не оказывает негативного влияния на психологическое состояние больного	3
При выявлении или невозможности исключить разрыв яичка по результатам методов визуализации рекомендуется проводить ревизию с целью сохранения оставшихся тканей	3

Рекомендации	**СР**
При переломе полового члена необходимо исключить повреждение уретры	Сильная
Для диагностики травмы яичка показано выполнение УЗИ	Сильная
При переломе полового члена показано хирургическое лечение с ушиванием белочной оболочки	Сильная
Во всех случаях разрыва яичка или при неубедительных данных УЗИ показана ревизия	Сильная

5. Литература (представлена в конце издания)

6. Конфликт интересов

Все члены рабочей группы ЕАУ по урологической травме предоставили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация доступна на сайте Европейской ассоциации урологов: http://www.uroweb.org/guidelines/. Данные рекомендации были созданы при финансовой поддержке ЕАУ. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. ЕАУ –некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций ЕАУ не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.

7. Информация по цитированию

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

Ссылка на полную версию рекомендаций оформляется следующим образом:
EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress, Amsterdam, the Netherlands, 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.

Если требуется издатель и/или местоположение:
EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/

Ссылки на отдельные рекомендации оформляются следующим образом:
Имена авторов. Название источника. Тип публикации. ISBN. Издатель и его местоположение, год.

Клинические рекомендации по хронической тазовой боли

D. Engeler (председатель), A.P. Baranowski, B. Berghmans, J. Borovicka, A.M. Cottrell, P. Dinis-Oliveira, S. Elneil, J. Hughes, E.J. Messelink (вице-председатель), A.C. de C Williams

Помощники в написании рекомендаций:
L. Pacheco-Figueiredo, B. Parsons, S. Goonewardene

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: А.В. Зайцев

© Европейская ассоциация урологов, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ 5
   - 1.1. Цель 5
   - 1.2. История публикаций 5
   - 1.3. Доступные публикации 5
   - 1.4. Состав рабочей группы 6
   - 1.5. Терминология 6
2. МЕТОДОЛОГИЯ 15
   - 2.1. Методы 15
   - 2.2. Рецензирование 15
   - 2.3. Будущие цели 15
3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ 16
   - 3.1. Хроническая висцеральная боль 16
     - 3.1.1. Встречаемость 16
     - 3.1.2. Распространенность 16
     - 3.1.3. Влияние на качество жизни 16
     - 3.1.4. Расходы 16
     - 3.1.5. Факторы риска и причины развития 16
       - 3.1.5.1. Факторы риска 16
       - 3.1.5.2. Причины развития 18
       - 3.1.5.3. Клинические парадигмы висцеральной боли 21
   - 3.2. Тазовая боль 22
     - 3.2.1. Встречаемость 22
     - 3.2.2. Распространенность 22
       - 3.2.2.1. Простатический болевой синдром 22
       - 3.2.2.2. Мочепузырный болевой синдром 22
       - 3.2.2.3. Сексуальные расстройства, связанные с болевым синдромом 22
       - 3.2.2.4. Миофасциальные болевые синдромы 22
     - 3.2.3. Влияние на качество жизни 23
     - 3.2.4. Расходы 23
     - 3.2.5. Факторы риска и этиологические причины 23
       - 3.2.5.1. Простатический болевой синдром 23
       - 3.2.5.2. Мочепузырный болевой синдром 23
       - 3.2.5.3. Мошоночный болевой синдром 23
       - 3.2.5.4. Уретральный болевой синдром 24
       - 3.2.5.5. Вагинальный и вульварный болевые синдромы 24
       - 3.2.5.6. Хроническая тазовая боль и синтетические сетки для коррекции пролапса органов малого таза и недержания мочи 24
       - 3.2.5.7. Сопутствующая патология при синдромах тазовой боли 25
   - 3.4. Резюме по данным литературы и рекомендации: ХТБ и механизмы 28
   - 3.3. Абдоминальные аспекты тазовой боли 28
     - 3.3.1. Встречаемость 28
     - 3.3.2. Распространенность 28
     - 3.3.3. Влияние на качество жизни 28
     - 3.3.4. Расходы 28
     - 3.3.5. Факторы риска и этиологические причины 28
4. ДИАГНОСТИКА 29
   - 4.1. Общее обследование 29
     - 4.1.1. Анамнез 29
       - 4.1.1.1. Тревожность, депрессия и общая функция 29

4.1.1.2. Урологические аспекты 29
4.1.1.3. Гинекологические аспекты 30
4.1.1.4. Гастроинтестинальные аспекты 30
4.1.1.5. Аспекты периферических нервов 31
4.1.1.6. Миофасциальные аспекты 32
4.1.2. Физикальное исследование 32
4.2. Дополнительное обследование 33
4.2.1. Оценка боли и связанных с ней симптомов 33
4.2.2. Специфическая оценка миофасциальной дисфункции 34
4.2.3. Неврологическое исследование 34
4.2.4. Визуализация 35
4.2.5. Лабораторная диагностика 35
4.2.6. Инвазивные методы 36
4.3. Алгоритм диагностики 37
4.4. Другие болевые расстройства без урологической причины 38
4.5. Резюме по данным литературы и рекомендации: диагностика 39
4.5.1. Диагностика простатического болевого синдрома 39
4.5.2. Диагностика мочепузырного болевого синдрома 39
4.5.3. Диагностика мошоночного болевого синдрома 40
4.5.4. Диагностика уретрального болевого синдрома 40
4.5.5. Диагностика гинекологических аспектов хронической тазовой боли 40
4.5.6. Диагностика аноректального болевого синдрома 40
4.5.7. Диагностика невралгии срамного нерва 41
4.5.8. Диагностика сексологических аспектов хронической тазовой боли 41
4.5.9. Диагностика психологических аспектов хронической тазовой боли 41
4.5.10. Диагностика функции тазового дна 42
5. ЛЕЧЕНИЕ 42
5.1. Консервативное лечение 42
5.1.1. Обучение боли 42
5.1.2. Физиотерапия 42
5.1.3. Психологическая терапия 45
5.1.4. Диетотерапия 45
5.2. Фармакологическая терапия 45
5.2.1. Препараты для лечения синдрома хронической тазовой боли 45
5.2.1.1. Механизм действия 45
5.2.1.2. Сравнение препаратов, применяемых при синдромах тазовой боли 45
5.2.2. Анальгетики 50
5.2.2.1. Механизмы действия 51
5.2.2.2. Сравнение препаратов одной и разных групп в плане эффективности и безопасности 51
5.3. Хирургическое лечение 53
5.3.1. Нервная блокада 53
5.3.2. Нейромодуляция 54
5.3.3. Операции 54
5.4. Резюме по данным литературы и рекомендации: лечение 57
5.4.1. Лечение простатического болевого синдрома 57
5.4.2. Лечение мочепузырного болевого синдрома 58
5.4.3. Лечение мошоночного болевого синдрома 59
5.4.4. Лечение уретрального болевого синдрома 59
5.4.5. Лечение гинекологических аспектов хронической тазовой боли 59
5.4.6. Лечение аноректального болевого синдрома 60
5.4.7. Лечение невралгии срамного нерва 60
5.4.8. Лечение сексологических аспектов хронической тазовой боли 60

5.4.9. Лечение психологических аспектов хронической тазовой боли 60
5.4.10. Лечение дисфункции тазового дна 60
5.4.11. Применение опиатов при хронической/неострой урогенитальной боли 61

6. ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ 61

6.1. Оценка лечения 61
6.1.1. Лечение неэффективно 61
6.1.1.1. Альтернативные варианты лечения 61
6.1.1.2. Направление на следующий этап оказания помощи 61
6.1.1.3. Самолечение и совместное лечение 61
6.1.2. Лечение было эффективным 61

7. ЛИТЕРАТУРА (представлена в конце издания) 62

8. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ 62

9. ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ 62

1. Введение

1.1. Цель

Настоящие рекомендации играют важную роль в процессе консолидации и улучшения оказания помощи пациентам с абдоминальной и тазовой болью. При анализе литературы и в ежедневной клинической практике становится очевидным, что этот вопрос по-прежнему находится в стадии изучения. Данные рекомендации считаются краеугольным камнем основных изменений, которые произошли за последние 10 лет.

Целью настоящих рекомендаций является повышение осведомленности специалистов в области абдоминальной и тазовой боли и помощь тем, кто занимается лечением этих пациентов в своей практике. Рекомендации представляют собой полезный инструмент не только для урологов, но также для гинекологов, хирургов, физиотерапевтов, психологов и специалистов по лечению боли.

Необходимо отметить, что клинические рекомендации представляют собой данные наивысшего качества, но соблюдение рекомендаций не всегда позволит получить наилучший результат. Рекомендации никогда не смогут заменить клинический опыт при определении тактики лечения в индивидуальном случае, поскольку необходимо также учитывать особенности пациентов, предпочтения/индивидуальные обстоятельства больных. Рекомендации не являются обязательными для соблюдения и не рассматриваются как юридический стандарт оказания помощи.

Структура и цели

Рабочая группа хотела воспользоваться преимуществом современных методов распространения информации для врачей, проводящих лечение таких пациентов. В 2016 г. мы создали пошаговую структуру, в соответствии с пошаговым протоколом оказания помощи, используя для улучшения оказания помощи новые цифровые источники информации, включая сайты и приложения. Более того, эксперты хотят изменить рекомендации в соответствии с шаблоном, используемым во всех других неонкологических рекомендациях Европейской ассоциации урологов (ЕАУ). Естественно, структура рекомендаций по хронической боли достаточно сильно отличается от структуры других рекомендаций. Мультимодальный подход имеет важнейшее значение и требует более широкого взгляда. В 2016 г. структура рекомендаций была изменена таким образом, чтобы они строились вокруг боли, а не вокруг органа, в котором она локализуется. Данные рекомендации отчасти теоретические, чтобы показать важность использования боль-ориентированного подхода. Основная их часть посвящена практическому подходу к диагностике и лечению пациентов с абдоминальной и тазовой болью.

1.2. История публикаций

Первые рекомендации Европейской ассоциации урологов по хронической тазовой боли были опубликованы в 2003 г. [1], и они стали основой для научной публикации в журнале European Urology в 2004 г. [2]. Кроме того, в 2003 г. была введена концепция синдромов хронической тазовой боли (СХТБ), которая в настоящее время выглядит так: боль как патологический процесс. В 2008 г. вышло частичное обновление рекомендаций, которое стали основой для другой научной публикации в журнале European Urology в 2010 г. [3, 4]. В тех рекомендациях были добавлены две главы: глава 5 «Гастроинтестинальные аспекты хронической тазовой боли» и глава 7 «Сексологические аспекты хронической тазовой боли». В издании 2014 г. сделаны небольшие изменения в главе 5 «Гастроинтестинальные аспекты хронической тазовой боли» и главе 8 «Психологические аспекты хронической тазовой боли».

В издании 2015 г. рабочая группа провела критический анализ раздела по мочепузырному болевому синдрому, который в настоящее время стал неотъемлемой частью рекомендаций. Обширность данного раздела свидетельствует о том, что корни абдоминальной и тазовой боли уходят к мочевому пузырю, а интерстициальный цистит стал одной из первых проблем, о которых говорят при обсуждении болевых синдромов в урологии. Рабочая группа отразила данный факт в публикации в European Urology в 2013 г. [5].

1.3. Доступные публикации

Кроме полнотекстовой версии доступны краткие рекомендации как в печатном виде, так и в различных версиях для мобильных устройств на базе iOS и Android. Это сокращенные версии, которые требуют обращения к полному тексту рекомендаций. Изменения сокращенной версии соответствуют циклу изменений основной публикации.

Все доступные материалы можно просмотреть и скачать для личного пользования на сайте ЕАУ. Кроме того, сайт ЕАУ включает выбор статей журнала European Urology, а также переведенные версии, опубликованные национальными урологическими ассоциациями: http://www. uroweb.org/guideline/chronicpelvicpain/.

1.4. Состав рабочей группы

Рабочая группа ЕАУ, ответственная за написание данной публикации, состоит из четырех урологов (один из которых имеет субспециализацию по нейроурологии, другой – по сексуальной медицине), двух консультантов по медицине боли, гинеколога, психолога, гастроэнтеролога, специалиста по физиотерапии области таза, специалиста по организации здравоохранения и (клинического) эпидемиолога.

Рабочая группа особенно благодарна миссис J. Birch за ее опыт, время и усидчивость, необходимые для анализа настоящих рекомендаций с точки зрения пациента.

1.5. Терминология

Определение терминологии хронической тазовой боли

Классификация

В настоящее время продолжаются дискуссии по классификации хронической тазовой боли (ХТБ), и они будут продолжаться и дальше. Классификация включает три аспекта состояния: фенотип, терминологию и таксономию.

Фенотип

Фенотип является описанием состояния. Например, хроническая мочепузырная боль может быть связана с наличием язв Гуннера или гломеруляций при цистоскопии, а другие мочепузырные болевые синдромы не сопровождаются изменениями цистоскопической картины. Выделяют два различных фенотипа. Это справедливо для синдрома раздраженного кишечника (СРК), который можно разделить на протекающий с первичной диареей и запорами. Фенотип основан на механизмах, если они известны (инфекционные, ишемические, аутоиммунные или нейропатические). При отсутствии установленных факторов во многих случаях клиническую и исследовательскую валидацию имеет описание состояния по симптомам, признакам и, если это возможно, по результатам обследования. Если боль является основным симптомом и в качестве болезненного процесса считается причиной, состояние, как правило, называют болевым синдромом – общепринятый набор симптомов, признаков и результатов обследования, связанных с механизмами боли и восприятием боли в качестве основной жалобы.

Терминология

Терминологией называют слова, которые используются в классификации для описания фенотипа и для определения самого фенотипа. Примеры названий фенотипов, связанных с мочевым пузырем, включают интерстициальный цистит, мочепузырный болевой синдром (МБС) или синдром болезненного мочевого пузыря (СМБ). В настоящее время Европейская ассоциация урологов, Международное общество по исследованию МБС (ESSIC), Международная ассоциация по изучению боли (IASP) и ряд других групп предпочитают термин «мочепузырный болевой синдром». Основную роль в появлении болевых ощущений, как считается, играет нервная система, но термин «синдром» также учитывает эмоциональные, когнитивные, поведенческие, сексуальные и функциональные последствия хронической боли.

При определении фенотипа следует использовать четкую терминологию и при необходимости давать пояснения. Одним из наиболее важных принципов является избегание нестандартной терминологии. Настоятельно рекомендуется отказаться от терминов, заканчивающихся на -тит, кроме случаев подтвержденной инфекционной или воспалительной этиологии боли [6]. Необходимо понимать, что воспаление в органах-мишенях может быть вторичным и нейрогенным по своей природе и не являться первичной причиной боли.

Таксономия

Таксономия расставляет фенотипы в иерархической последовательности. ЕАУ разделяет ХТБ на болевые и неболевые синдромы. Последние представляют собой состояния, при которых выявлена специфическая патология (инфекция, нейропатия или воспаление). При болевых синдромах она отсутствует, а боль является механизмом в качестве процесса заболевания. Другие термины для неболевых синдромов включают «классические состояния», «хорошо описанные состояния» и «противоречивые состояния». Хотя подход к классификации ЕАУ разработан в основном для урологических состояний, его можно применять ко всем другим патологиям, связанным с восприятием боли в тазу; классификация включает неурологическую боль и принята IASP для публикации в январе 2012 г.

Классификация синдромов хронической тазовой боли

Важность классификации

Очевидно, что нельзя лечить патологию, если ее правильно не классифицировать. Однако необходимость классификации ХТБ обусловлена и другими причинами.

Ключи к механизмам развития
После систематического классифицирования по фенотипам и таксономии становятся ясными общие черты и различия между состояниями. Проводя сравнение фенотипов различных расстройств, можно сравнить такие патологии, как мочепузырный и кишечный болевой синдром, что облегчает диагностику и лечение.

Рекомендации по наилучшим вариантам лечения
Поскольку состояние лучше описывается, можно разработать более специфические подходы к лечению. В частности, мы уходим от лечения, основанного на произвольных терминах (антибиотики и нестероидные противовоспалительные препараты при состояниях «-тит»). При этом чаще применяются общие методы лечения, направленные на группы состояний, и они основаны на результатах исследований.

Исследовательская платформа
Результаты исследований имеют значение и применимы в клинической ситуации только при правильном определении фенотипа.

Потребности пациентов
Диагноз или название группы симптомов создают у пациента ощущение того, что его поняли и дали надежду на выздоровление. По этой причине диагноз помогает в принятии проблемы как хронической, устранении необоснованного страха о ее последствиях (если они не угрожают жизни) и определении тактики лечения, наряду с самолечением. Кроме того, диагноз обеспечивает доступ к информации различного качества, связанной с названием, что может привести к новым опасениям об отдаленных последствиях или обоснованности лечения.

Определения IASP
Подразделение болевых синдромов
В настоящее время продолжаются дискуссии по разделению болевых синдромов в иерархическом порядке. В этом отношении ЕАУ выбрала свой путь и определила основные принципы следующим образом [2]:

1. Диагностика болевых синдромов проводится методом исключения. В частности, не должно быть признаков инфекции или воспаления. Узкие специалисты проводят дифференциальную диагностику, однако лишние исследования оказывают отрицательное влияние при лечении хронических болевых синдромов.
2. Разделение на фенотипы проводится только в том случае, если это имеет научное обоснование. Например, для неспецифической, плохо локализованной тазовой боли без явной патологии рекомендуется использовать только термин СХТБ. Если пациент ощущает боль в определенном органе, существуют более специфические термины, например прямокишечный болевой синдром. Если боль относится к нескольким органам, состояние называют регионарным болевым синдромом и опять же необходимо использовать термин СХТБ. Кроме разделения пациентов по специфическому фенотипу органов-мишеней, необходимо учитывать ряд других, более общих критериев. Болевые синдромы сопровождаются психологическими (когнитивными или эмоциональными), сексуальными, поведенческими и функциональными нарушениями. Психологические и поведенческие реакции хорошо описаны и связаны с качеством жизни и прогнозом. В исследовательской программе в Северной Америке MAPP (многопрофильный подход к изучению хронической тазовой боли) изучается важность этих факторов при всех типах ХТБ, вне зависимости от органа, в котором ощущается боль. В этой программе также исследуют связь с системными расстройствами, включая одновременное наличие фибромиалгии, лицевой боли или аутоиммунных заболеваний.
3. В 2004 г. эта группа экспертов разработала концепцию лечения ХТБ с учетом его полисимптомной природы, после чего другие авторы создали собственные схемы, например UPOINT Nickel [7], модифицированная Magri и соавт. [8]. В свете этих и других публикаций обновлена таблица классификации симптомов (табл. 1).

В настоящее время продолжаются дебаты по разделению болевых синдромов. По мере сбора информации, свидетельствующей о вовлечении центральной нервной системы (ЦНС), которое может быть основной причиной многих состояний, сопровождающихся ХТБ (мочепузырной, генитальной, колоректальной или миофасциальной болью), появилась общая тенденция к отхождению от номенклатуры по органам-мишеням. Правильно это или нет, покажет время и хорошие исследования. Необходимо иметь несколько классификаций, с которыми можно работать. Любая таксономия должна быть гибкой и удобной для изменений. В таблице 1 представлена классификация по системам, используемая IASP.

Таблица 1. Классификация синдромов хронической тазовой боли ЕАУ

Блок 1 Область		Блок 2 Система	Блок 3 Поражение органа, установленное по данным анамнеза заболевания, объективного исследования и данных лабораторных и инструментальных методов исследования	Блок 4 Вспомогательные характеристики
Хроническая тазовая боль	Специфические заболевания, связанные с тазовой болью ИЛИ синдром тазовой боли	Урологическая	Простатический	Надлонная Паховая Уретральная Пенильная/клиторальная Промежностная Ректальная Боль в области спины Боль в ягодичной области Боль в области бедер
			Мочепузырный	
			Мошоночный Яичковый Придатковый	
			Пенильный Уретральный	
			Поствазэктомический	
		Гинекологическая	Вульварный Вестибулярный Клиторальный	
			Связанный с эндометриозом	
			СХТБ с циклическими проявлениями	
			Дисменорея	
		Желудочно-кишечный тракт	Синдром раздраженного кишечника	
			Хронический анальный	
			Интермиттирующий хронический анальный	
		Периферические нервы	Срамной болевой синдром	
		Сексуальная сфера	Диспареуния	
			Тазовая боль при сексуальной дисфункции	
		Психологическая	Любой орган таза	
		Скелетно-мышечная	Мышцы тазового дна Мышцы живота Позвоночник	
			Копчик	

Блок 5 Временные характеристики	Блок 6 Характер боли	Блок 7 Сопутствующие симптомы	Блок 8 Психологические симптомы
НАЧАЛО Острое Хроническое ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ Спорадическое Волнообразное Непрерывное ВРЕМЯ Усиление боли Ослабление боли Непосредственно после чего возникла боль Через сколько времени возникла боль после действия определенного фактора ПРОВОЦИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ Провоцируемая Спонтанная	Ноющая Жгучая Колющая Пронзающая	УРОЛОГИЧЕСКИЕ Учащенное мочеиспускание Ноктурия Задержка начала мочеиспускания Дисфункциональное мочеиспускание Ургентность Недержание мочи ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЕ Менструации Менопауза СО СТОРОНЫ ЖКТ Запоры Диарея Вздутие Ургентность Недержание НЕВРОЛОГИЧЕКИЕ Дизестезия Гиперестезия Аллодиния Гиперальгезия СО СТОРОНЫ ПОЛОВОЙ СФЕРЫ Удовлетворенность Диспареуния у женщин Избегание полового акта Эректильная дисфункция Препараты СО СТОРОНЫ МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ Нарушение функций Фасцикуляции КОЖНЫЕ Трофические изменения Сенсорные изменения	ЧУВСТВО ТРЕВОГИ Вследствие болевого синдрома или предполагаемой причины заболевания Катастрофическое мышление о боли ДЕПРЕССИВНОЕ СОСТОЯНИЕ Как следствие болевого синдрома Вызванное иными причинами Беспричинное ПОСТТРАВ-МАТИЧЕСКОЕ СТРЕССОВОЕ (ПТСР) Повторное происшествие, ранее вызвавшее ПТСР Реакция избегания

Болевые синдромы

Первая классификация ЕАУ [2] была создана на основе классификации IASP [9] и стала результатом большой работы по тому, что описывалось фразой «боль как заболевание», и сопровождающим ее психологическим, поведенческим, сексуальным и функциональным реакциям. Первые идеи появились после 10 лет работы, и в январе 2012 г. обновленная версия была принята советом IASP к публикации.

Определение хронической тазовой боли

Хроническая тазовая боль определяется как постоянная или персистирующая боль, которая ощущается* в структурах, связанных с тазом, у мужчин или женщин. Она часто сопровождается негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными и эмоциональными реакциями, а также симптомами, свидетельствующими о нарушении функции нижних мочевых путей, сексуальной сферы, кишечника или гинекологических функций (* «ощущается» подразумевает, что пациент и врач по данным анамнеза, физикального исследования и диагностических методов (если необходимы) определяют локализацию боли в специфических анатомических отделах таза).

При наличии ноцицептивной боли, которая со временем становится хронической/персистирующей, ее длительность должна составлять не менее 6 месяцев. Кроме того, она может протекать циклически в течение 6-месячного периода, например циклическая боль при дисменорее. Период 6 месяцев выбран произвольно по той причине, что при включении циклической боли 3-месячного интервала недостаточно. При неострой боли и признаках центральной сенсибилизации боль можно расценивать как хроническую, вне зависимости от длительности. Поскольку в классификацию включена циклическая боль, дисменорею следует относить к синдрому хронической боли, если она персистирует и сопровождается негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными и эмоциональными реакциями.

Синдромы хронической тазовой боли можно разделить на состояния с хорошо описанной патологией (например, инфекция или рак) и состояния без явной патологии. В целях настоящей классификации для описания первой группы предлагается использовать термин «тазовая боль, связанная со специфическими заболеваниями», а для описания второй группы – «синдром хронической тазовой боли». Последующая классификация относится только к СХТБ.

Определение синдрома хронической тазовой боли (СХТБ)

СХТБ является хронической тазовой болью, при которой не доказано наличие инфекции или другой локальной патологии, которая могла бы обусловливать боль. Он часто сопровождается негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными и эмоциональными реакциями, а также симптомами, свидетельствующими о нарушении функции нижних мочевых путей, сексуальной сферы, кишечника или гинекологических функций. СХТБ относится к хронической тазовой боли.

Классификация СХТБ

При СХТБ боль может ощущаться в одном органе, более чем одном тазовом органе или даже быть связанной с системными проявлениями, включая синдром хронической усталости, фибромиалгию или синдром Шегрена. Когда боль локализована в одном органе, ряд специалистов предлагают использовать название органа-мишени, например мочепузырный болевой синдром (табл. 2). Наличие в такой фразе термина «синдром» показывает, что, несмотря на возможное вовлечение периферических механизмов, нейромодуляция ЦНС играет более важную роль и могут наблюдаться системные связи. Когда боль локализована более чем в одном органе, следует использовать термин СХТБ. Многие специалисты, включая авторов настоящего документа, не проводят разделения по анатомии и предпочитают относить пациентов с болью, ощущаемой в тазу, при отсутствии специфических процессов как страдающих СХТБ, разделяя его по психологическим и функциональным симптомам.

Психологические принципы классификации

Многие СХТБ сопровождаются различными отрицательными психологическими, поведенческими и сексуальными реакциями, которые необходимо описывать и оценивать. Такие примеры включают депрессию, тревожность, страх боли или ее последствий, например стратегии преодоления, а также стресс в отношениях. Тревожность и депрессия являются очень важными сопутствующими симптомами, которые играют важную роль при боли, нарушении функций и снижении качества жизни. Особенно важным фактором считается катастрофическая интерпретация боли, которая сильнее коррелирует с интенсивностью боли, нарушением функции и низким качеством жизни, описываемыми пациентом, чем психосоциальные факторы, включая депрессию и поведенческие факторы, например сексуальную дисфункцию. Считается, что СХТБ иногда создает ощущение беспомощности, которое описывается как непреодолимое и может быть связано с рефрактерной природой симптомов. Важно отметить, что многие биопсихосоциальные последствия часто наблюдаются при других хронических болевых синдромах, но они могут иметь различное значение для пациентов, страдающих СХТБ. У всех больных необходимо тщательно описывать эти реакции в рамках фенотипа (когда используется термин «фенотип», чтобы отразить характеристики синдрома).

Функциональные принципы классификации

В целях настоящего документа функциональные расстройства определяются как нарушения, которые развиваются вторично к изменению контрольных механизмов органа или системы. Таким образом, эти расстройства характеризуются нарушением функции. В качестве примера функционального расстройства можно привести медленный пассаж содержимого по толстому кишечнику –

нормальная функция кишечника нарушается вследствие изменения механизмов, контролирующих акт дефекации, и, следовательно, страдает контроль над кишечником. Этот термин не относится к психиатрическим функциональным расстройствам. Многие СХТБ связаны с функциональными нарушениями на местном или даже системном уровне. Их также необходимо описывать в рамках фенотипа.

Функциональные болевые расстройства могут не свидетельствовать о серьезной патологии в органах, которые считаются ответственными за первичные симптомы, но они связаны со значительными нейробиологическими, физиологическими и иногда анатомическими изменениями в ЦНС.

Многосистемное разделение

Известно, что орган-мишень, в котором ощущается боль, может не быть центром появления боли. Настоящая классификация основана на наиболее эффективном из принятых методов классификации и определения различных болевых синдромов – по локализации боли. Можно поспорить, что включение названия органа-мишени в классификацию необоснованно, поскольку в большинстве случаев имеются многосистемные причины и влияние, в результате чего симптомы появляются в нескольких локализациях. Это остается предметом для обсуждения, и, несмотря на убедительные аргументы в пользу этой классификации и против нее, авторы не являются сторонниками подхода относить любую боль в тазу к СХТБ.

Диспареуния

Диспареуния определяется как боль в области таза, связанная с проникновением при половом акте. Термин «диспареуния» не указывает на механизмы развития, и это состояние может определяться у женщин и мужчин. Обычно она появляется при введении полового члена, но во многих случаях связана с болью при введении других предметов. Диспареуния может наблюдаться при анальном и вагинальном половом акте. Как правило, ее разделяют на поверхностную и глубокую.

Промежностный болевой синдром

Промежностный болевой синдром представляет собой боль нейропатического типа, которая ощущается в зоне иннервации срамного нерва и может сопровождаться нарушением функции прямой кишки, мочевых путей или сексуальной дисфункцией. Органическая патология отсутствует. Он часто связан с негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными и эмоциональными реакциями, а также симптомами, свидетельствующими о нарушении функции нижних мочевых путей, сексуальной сферы, кишечника или гинекологических функций. Промежностный болевой синдром необходимо дифференцировать от невралгии срамного нерва, которая является специфическим расстройством, связанным с повреждением нерва.

Таблица 2. Урологические болевые синдромы

Урологические болевые синдромы	
Простатический болевой синдром (ПБС)	Хроническая или рецидивирующая эпизодическая боль, которая всегда появляется при пальпации предстательной железы. Инфекция или другая локальная патология отсутствует. ПБС часто связан с негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными или эмоциональными реакциями, а также симптомами нарушенного мочеиспускания и сексуальной дисфункцией. Термин «хронический простатит» по-прежнему употребляют наравне с ПБС. По мнению авторов и других специалистов, этот термин некорректный, хотя они признают, что он используется в течение длительного времени. Классификация простатита Национального института здоровья [10] включает инфекционную этиологию (типы I и II), которую авторы предлагают относить не к ПБС, а к тазовой боли, связанной со специфическими заболеваниями. Раньше также использовали термин «простатодиния», но рабочая группа не рекомендует его применять. Пожалуйста, обратите внимание, что ряд авторов документа IASP не согласны с термином ПБС и предлагают использовать вместо него термин СХТБ, который принимается большинством экспертов

Мочепузырный болевой синдром (МБС)	Хроническая или рецидивирующая эпизодическая боль, локализованная в области мочевого пузыря, которая сопровождается не менее чем еще одним симптомом, включая усиление боли при наполнении мочевого пузыря и учащенное мочеиспускание в дневное и/или ночное время. Инфекция или другая локальная патология отсутствует. МБС часто связан с негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными или эмоциональными реакциями, а также симптомами нарушенного мочеиспускания и сексуальной дисфункцией. МБС включает в себя целый спектр расстройств. Характеристики подгрупп пациентов включают специфические типы воспаления. Поскольку при физикальном исследовании трудно локализовать боль, необходимо использовать другой локализующий симптом. Для определения фенотипа показана цистоскопия с гидродистензией и биопсией. Недавно ESSIC предложила стандартизированную схему классификации [11] для описания различий и упрощения сравнения результатов различных исследований. Раньше использовали такие термины, как «интерстициальный цистит», «синдром болезненного мочевого пузыря» и «синдром болезненного мочевого пузыря/интерстициальный цистит» или «мочепузырный болевой синдром/интерстициальный цистит». Эти термины больше не рекомендуется применять
Мошоночный болевой синдром	Хроническая или рецидивирующая эпизодическая боль, локализованная в мошонке, которая может сопровождаться симптомами нарушенного мочеиспускания и сексуальной дисфункцией. Инфекция или другая локальная патология отсутствует. Мошоночный болевой синдром часто связан с негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными или эмоциональными реакциями, а также симптомами нарушенного мочеиспускания и сексуальной дисфункцией. Мошоночный болевой синдром является собирательным термином, который используется при невозможности локализовать боль в яичке или придатке. Боль ощущается не в коже мошонки, а внутри нее, аналогично идиопатической боли в грудной клетке
Тестикулярный болевой синдром	Хроническая или рецидивирующая эпизодическая боль в яичке, которая может сопровождаться симптомами нарушенного мочеиспускания и сексуальной дисфункцией. Инфекция или другая локальная патология отсутствует. Тестикулярный болевой синдром часто связан с негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными или эмоциональными реакциями, а также симптомами нарушенного мочеиспускания и сексуальной дисфункцией. Ранее использовались такие термины, как орхит, орхалгия и орхидиния, но в настоящее время их не рекомендуется применять
Придатковый болевой синдром	Хроническая или рецидивирующая боль в придатке, которая может сопровождаться симптомами нарушенного мочеиспускания и сексуальной дисфункцией. Инфекция или другая локальная патология отсутствует. Придатковый болевой синдром часто связан с негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными или эмоциональными реакциями
Пенильный болевой синдром	Боль в половом члене, которая вначале появляется не в уретре. Инфекция или другая локальная патология отсутствует. Пенильный болевой синдром часто сопровождается негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными или эмоциональными реакциями, наряду с симптомами нарушенного мочеиспускания и сексуальной дисфункцией
Уретральный болевой синдром	Хроническая или рецидивирующая боль в уретре. Инфекция или другая локальная патология отсутствует. Уретральный болевой синдром часто сопровождается негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными или эмоциональными реакциями, наряду с симптомами нарушения мочеиспускания, сексуальной дисфункцией, нарушением функции кишечника или гинекологических функций. Уретральный болевой синдром встречается у лиц обоих полов
Поствазэктомический мошоночный болевой синдром	Болевой синдром часто сопровождается негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными или эмоциональными реакциями, наряду с симптомами нарушенного мочеиспускания и сексуальной дисфункцией. Частота боли после вазэктомии достигает примерно 1%, но показатели могут быть выше. Механизмы боли плохо описаны, и по этой причине она считается особой формой мошоночного болевого синдрома

Гинекологические болевые синдромы: наружные половые органы	
Вульварный болевой синдром	Хроническая или рецидивирующая эпизодическая вульварная боль. Инфекция или другая локальная патология отсутствует. Вульварный болевой синдром часто сопровождается негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными или эмоциональными реакциями, наряду с симптомами нарушения мочеиспускания, сексуальной дисфункцией, нарушением функции кишечника или гинекологических функций. Хотя в руководстве DSM-IV-R по классификации психических расстройств боль в области вульвы включена в раздел сексуальных расстройств, такой подход научно не обоснован, поскольку боль, ощущаемая в вульве, лучше всего понимается как болевое расстройство, которое, как правило, имеет психологические последствия. В литературе нет данных о том, что ее следует относить к психическим расстройствам. Международное общество по изучению вульвовагинальных заболеваний (ISSVD) использует термин «вульводиния», а мы предлагаем термин «вульварный болевой синдром». Согласно ISSVD, вульводинией называется вульварная боль, при которой отсутствуют физикальные изменения. ISSVD определяет вульводинию как «дискомфорт в вульве, чаще всего описываемый как жгучая боль, появляющаяся при отсутствии видимых изменений или специфических, клинически выявляемых неврологических расстройств». Если имеются физикальные изменения, следует установить диагноз вульварной боли, связанной со специфической причиной. ISSVD разделяет вульводинию на основании локализации боли и ее временных характеристик (провоцируемая или спонтанная). Приводимые ниже определения основаны на данном подходе
Генерализованный вульварный болевой синдром	Одна из форм вульварного болевого синдрома, при которой не удается точно локализовать боль/жжение при картировании болевых точек с помощью зонда, конец которого обернут ватой, или аналогичного инструмента. Боль скорее имеет диффузный характер и затрагивает все части вульвы. В ряде случаев она ощущается в преддверии вульвы (часть, которая лежит между малыми половыми губами, в которую открывается меатус и вход во влагалище), но дискомфорт не ограничивается преддверием. Этот болевой синдром часто сопровождается негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными или эмоциональными реакциями. Ранее использовались термины «дизестезическая вульводиния» и «эссенциальная вульводиния», но их не рекомендуется применять
Локализованный вульварный болевой синдром	Боль, которая точно локализуется при картировании болевых точек в одной или более частей вульвы. Клинически боль, как правило, развивается после провоцирующих стимулов (прикосновения, давления или фрикции). Локализованный вульварный болевой синдром можно разделить на вестибулярный болевой синдром и клиторальный болевой синдром
Вестибулярный болевой синдром	Боль, которая локализуется при картировании болевых точек в преддверии или точно ощущается в области преддверия
Клиторальный болевой синдром	Боль, которая локализуется при картировании болевых точек в клиторе или точно ощущается в области клитора
Гинекологическая система: внутренние синдромы тазовой боли	
Болевой синдром, связанный с эндометриозом	Хроническая или рецидивирующая тазовая боль у женщин с лапароскопически подтвержденным эндометриозом. Термин используется в случае, если симптомы сохраняются, несмотря на адекватное лечение эндометриоза. Болевой синдром, связанный с эндометриозом, часто сопровождается негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными или эмоциональными реакциями, а также симптомами нарушения мочеиспускания, сексуальной сферы, кишечника или гинекологических функций. Многие женщины испытывают боль выше и за пределами эндометриоидных очагов; этот термин относится к данной группе больных. Эндометриоз может быть случайной находкой и не всегда сопровождается болью, а степень поражения при лапароскопии не коррелирует с тяжестью симптомов. Как и у других пациентов, обычно наблюдается поражение более чем одного органа. Этот фенотип предлагают удалить из классификации, поскольку эндометриоз, вероятно, не имеет большого значения

Синдром хронической тазовой боли с циклическими проявлениями	СХТБ с циклическими проявлениями включает негинекологическую боль, которая часто имеет циклический характер (СРК или МБС), а также боль, аналогичную таковой при эндометриозе/аденомиозе, но без органической патологии. Это состояние отличается от дисменореи, при которой боль связана только с менструацией
Дисменорея	Боль при менструации, патогенез которой плохо изучен. Ее необходимо рассматривать как синдром хронической боли, если она персистирует и сопровождается негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными или эмоциональными реакциями
Гастроинтестинальные тазовые болевые синдромы	
Синдром раздраженного кишечника (СРК)	Хроническая или рецидивирующая эпизодическая боль в кишечнике. Инфекция или другая локальная патология отсутствует. Часто наблюдается нарушение функции кишечника. СРК может сопровождаться беспокойством и озабоченностью функцией кишечника и часто связан с негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными или эмоциональными реакциями, а также симптомами нарушенного мочеиспускания и сексуальной дисфункцией. Приведенная выше классификация основана на Римских критериях III [12]: три месяца непрерывной или рецидивирующей абдоминальной боли или раздражения, которые могут проходить после дефекации и сопровождаются изменениями частоты или в ряде случаев консистенции стула. По крайней мере в 25% случаев наблюдаются два и более из следующих критериев: изменение частоты дефекации (> 3 раз в сутки < 3 в неделю); изменение консистенции стула (твердая, жидкая, водянистая или плохо сформированный кал); отхождение слизи со стулом; вздутие или ощущение переполнения в животе; нарушение дефекации (ощущение неполной дефекации, натуживание или ургентность). Сопутствующие симптомы включают тошноту, усталость, ощущение насыщения даже после небольшой порции еды и рвоту
Хронический анальный болевой синдром	Хроническая или рецидивирующая эпизодическая боль в анусе. Инфекция или другая локальная патология отсутствует. Хронический анальный болевой синдром часто сопровождается негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными или эмоциональными реакциями, а также симптомами нарушения мочеиспускания, сексуальной сферы, кишечника или гинекологических функций
Интермиттирующий хронический анальный болевой синдром	Тяжелая, кратковременная эпизодическая боль в области прямой кишки или анального канала, которая появляется с различными интервалами. Она не связана с необходимостью или процессом дефекации. Это состояние входит в группу хронических анальных болевых синдромов. Раньше использовали термин «преходящая прокталгия», но его больше не рекомендуется применять
Скелетно-мышечная система	
Болевой синдром при патологии мышц тазового дна	Хроническая или рецидивирующая эпизодическая боль в области тазового дна, не связанная с локальной патологией. Она часто сопровождается негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными или эмоциональными реакциями, а также симптомами нарушения мочеиспускания, сексуальной сферы, кишечника или гинекологических функций. Этот синдром может сопровождаться гиперактивностью или появлением триггерных точек в мышцах тазового дна, которые могут определяться в нескольких группах, включая мышцы живота, бедер и околопозвоночные мышцы и даже мышцы, не связанные напрямую с малым тазом
Копчиковый болевой синдром	Хроническая или рецидивирующая эпизодическая боль в области копчика. Инфекция или другая локальная патология отсутствует. Он часто сопровождается негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными или эмоциональными реакциями, а также симптомами нарушения мочеиспускания, сексуальной сферы, кишечника или гинекологических функций. Раньше использовали термин «кокцигодиния», но его больше не рекомендуется применять

2. Методология

2.1. Методы

Для каждой рекомендации в онлайн-режиме заполняется форма для определения силы, с учетом ряда основных элементов, на основании модифицированной методологии GRADE во все 20 разделов рекомендаций [13, 14]. Сила каждой рекомендации определяется с учетом ряда основных элементов:

1) общее качество данных в поддержку рекомендаций; ссылки, используемые в этом тексте, градируются по степени согласно системе, модифицированной из классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах [15];
2) выраженность эффекта (индивидуальный или комбинированный эффект);
3) убедительность результатов (точность, согласованность, неоднородность и другие статистические или связанные с исследованиями факторы);
4) баланс между желательными и нежелательными исходами;
5) влияние ценностей и предпочтений пациента на вмешательство;
6) точность этих ценностей и предпочтений пациента.

Эти основные элементы стали основой, которую рабочая группа использует для определения силы каждой рекомендации. Она в свою очередь описана терминами «сильная» или «слабая» [16]. Сила каждой рекомендации определяется балансом между желательными и нежелательными последствиями альтернативных стратегий, качеством данных (включая точность критериев) и природой и вариабельностью ценностей и предпочтений пациентов. С целью консультирования таблицы опубликованы онлайн.

Дополнительную информацию по методологии можно найти в общем разделе «Методология» настоящего печатного издания или в онлайн-версии на сайте ЕАУ: http://www.uroweb.org/guideline/. По указанному адресу также можно просмотреть список ассоциаций, которые оказали поддержку в составлении рекомендаций ЕАУ.

Полный текст рекомендаций 2012 г. основан на систематическом обзоре литературы, проведенном в базе данных Embase и Medline для определения данных наилучшего качества из рандомизированных контролируемых исследований (уровень доказательности 1), согласно системе, модифицированной из классификации Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах. При отсутствии данных 1-го уровня доказательности проводилась оценка данных более низкого качества. Обширное использование свободного текста и чувствительность поиска позволили проанализировать большой объем литературы. Поиск включал период с января 1995 г. по июль 2011 г. и был ограничен публикациями на английском языке. В 2017 г. проведен первый обширный литературный поиск за предыдущие 5 лет, с последующим обновлением рекомендаций.

В клинических рекомендациях 2019 г. рабочая группа провела обширный поиск литературы, охватывающий все аспекты рекомендаций, с мая 2017 г. по май 2018 г. в базе данных Embase, Medline, центральном реестре контролируемых исследований базы данных Кохрана и базе данных CINAHL (Cumulative Index of Nursing and Allied Health Literature). Поиск был ограничен публикациями на английском языке. Подробная поисковая стратегия опубликована по адресу: https://uroweb.org/guideline/chronic-pelvic-pain. Гинекологические аспекты рекомендаций также были обновлены посредством анализа литературы за 2016, 2017 и 2018 гг.

2.2. Рецензирование

Настоящий документ прошел рецензирование перед публикацией в 2015 г. и будет прорецензирован после публикации в 2020 г.

2.3. Будущие цели

1. В обновления рекомендаций 2021 г. будут включены результаты продолжающихся и новых систематических обзоров. В настоящее время проводятся следующие систематические обзоры:
   - каковы преимущества и недостатки ботулинического токсина типа А по сравнению с наилучшей клинической практикой, отсутствием лечения или плацебо-терапией при СХТБ? [17].
2. Классификация рабочей группы впервые была опубликована в 2004 г. Всемирная организация здравоохранения выпустила Международную классификацию болезней 11-го пересмотра (МКБ-11), в значительной степени совпадающую с классификацией рабочей группы. В настоящее время рабочей группе предстоит определить, необходимо ли отражать изменения, внесенные в МКБ-11, и это станет частью рабочей программы на 2020 г.

3. Эпидемиология, этиология и патогенез

3.1. Хроническая висцеральная боль

Определение боли

Боль определяется как неприятный сенсорный и эмоциональный опыт, связанный с фактическим или потенциальным повреждением тела или описанный в отношении такого повреждения (таксономия IASP).

Введение в синдромы хронической тазовой боли

В течение последних лет в отношении ХТБ много внимания уделяется изменениям в органах-мишенях, включая воспалительные или инфекционные состояния. В исследованиях на животных и клинических исследованиях показано, что многие механизмы развития синдромов ХТБ связаны с ЦНС. Хотя периферические стимулы, такие как инфекция, могут провоцировать появление ХТБ, в результате модуляции ЦНС состояние становится самоподдерживающимся. Как и боль, эти центральные механизмы связаны с рядом других сенсорных, функциональных, поведенческих и психологических феноменов. Их сочетание формирует основу диагностики болевого синдрома, и каждый феномен необходимо оценивать отдельно в рамках многопрофильного оказания помощи. Хотя длительно текущая патология периферических органов может сопровождаться хронической болью, основной акцент в настоящих рекомендациях сделан на синдромах хронической тазовой боли, при которых отсутствует периферическая патология (например, инфекция или новообразования). Важным исключением является боль, связанная с повреждением периферических нервов.

3.1.1. Встречаемость

В литературе нет достоверных данных по встречаемости.

3.1.2. Распространенность

В самом крупном исследовании, проведенном в Европе в 2004 г. [18], 19% взрослых лиц отмечали хроническую боль умеренной и тяжелой степени, которая оказывала выраженное влияние на качество их социальной и профессиональной жизни. Существуют различия между странами, но в целом распространенность боли низкая. По данным исследования, проведенного в Великобритании, распространенность ХТБ у женщин старше 25 лет составляет 14,8% [19].

3.1.3. Влияние на качество жизни

У пациентов с тазовой болью трудно проводить оценку качества жизни в связи с многоликой природой жалоб и наложением различных синдромов тазовой боли [20, 21].

Синдромы тазовой боли оказывают влияние на качество жизни [22, 23]. Они могут вызывать депрессию, тревожность, нарушение эмоционального состояния, бессонницу и усталость [22, 24]. Выявление и оценка этих аспектов на ранних этапах диагностического процесса позволяют уменьшить выраженность симптомов, связанных с болью. Исследование сопутствующей патологии помогает повысить качество жизни [25]. По этой причине необходимо с помощью стандартизированных и валидированных опросников определять качество жизни у пациентов с тазовой болью, включая физические, психосоциальные и эмоциональные аспекты [23].

В обширном европейском исследовании оценивали влияние боли на качество жизни [18]. При подробном опросе 4839 лиц с хронической болью (около 300 пациентов на страну) показано следующее: у 66% боль была умеренной (NRS = 5–7), а у 34% – тяжелой (NRS = 8–10). Она носила постоянный и периодический характер у 46 и 54% пациентов соответственно. При этом у 21% пациентов выявлена депрессия, связанная с болью, и почти у всех больных была снижена работоспособность или они потеряли работу. Кроме того, 60% лиц обращались к врачу по поводу боли от 2 до 9 раз в течение последних 6 месяцев. Только 2% пациентов наблюдались у специалиста по лечению боли.

3.1.4. Расходы

Отсутствуют достоверные данные по расходам.

3.1.5. Факторы риска и причины развития

3.1.5.1. Факторы риска

Описаны различные факторы риска, включая генетические изменения, психологическое состояние, повторную соматическую травму и эндокринные нарушения.

Эндокринная система вовлечена в висцеральные функции. Серьезные события в жизни, в особенности на ранних этапах, могут влиять на развитие гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и выделяемые химические вещества. После таких событий повышается чувствительность к стрессу, и она, как считается, отчасти связана с увеличением экспрессии гена кортикотропин-рилизинг-гормона. При ряде болевых состояний наблюдается повышение его регуляции, включая гиперчувствительность прямой кишки к расширению. Данная модель предполагает действие кортикотропин-рилизинг-гормона на тучные клетки. Она применима к различным заболеваниям, связанным со стрессом, включая МБС и СРК. В литературе накапливаются данные, свидетельствующие о том, что половые гормоны могут модулировать ноцицепцию и восприятие боли. Кроме того, стресс вызывает длительные биологические изменения, которые могут формировать связь между хроническими болевыми синдромами и серьезными событиями на ранних этапах жизни и негативными событиями [26]. Опрос пациента о таких событиях имеет важное значение, поскольку они оказывают влияние на психологическое самочувствие [27, 28].

Генетические факторы влияют на риск развития хронической боли. У пациента с хроническим болевым синдромом повышен риск развития другого болевого синдрома. Кроме того, наблюдаются семейные кластеры болевых синдромов, а у животных, которых разводят, чаще развивается состояние хронической боли. Описан целый ряд генетических факторов, которые в определенных случаях могут обусловливать боль; многие из них связаны с небольшими изменениями нейротрансмиттеров и их рецепторов. Однако ситуация осложняется тем, что окружающая среда и социальные факторы также могут оказывать свое влияние. Хотя в ряде аналогичных исследований близнецов получены данные о возможном генетическом компоненте МБС, генетические факторы вносят вклад менее чем в одну треть случаев [29, 30].

В литературе опубликовано мало исследований по интеграции психологических факторов, но они имеют высокое качество. При современном нейробиологическом понимании боли психологические факторы играют важную роль в поддержании персистирующей тазовой и урогенитальной боли. Убеждение в боли способствует переживанию боли [32], тревожность, связанная с симптомами, и центральная амплификация боли могут быть взаимосвязаны, что наблюдается при МБС [33], а катастрофическое мышление о боли и ощущение стресса являются прогностическими факторами ухудшения урологической хронической боли в течение года [31, 34]. При симптоматическом эндометриозе имеется центральная сенсибилизация [35]. Центральные изменения наблюдаются и при дисменорее и все чаще рассматриваются как фактор риска тазовой боли у женщин [36]. Различные механизмы вовлечения ЦНС, амплификации и недостаточного ингибирования свидетельствуют о том, что отсутствует единая взаимосвязь между физикальными изменениями, испытываемой болью, стрессом и ограничением активности. Врачи часто устанавливают женщинам диагнозы, которые относят их боль к психологическим расстройствам, вследствие скептицизма по поводу достоверности или тяжести боли [37, 38], что становится причиной отказа от лечения [39]. Разделение этиологии на органическую и психогенную не имеет научного обоснования. Тазовая боль может быть связана со стрессом [40] как у мужчин, так и у женщин [41]; это также справедливо для МБС [34]. В крупном популяционном исследовании показано, что СХТБ у мужчин связан с тревожным расстройством в анамнезе [42]. В единственном систематическом обзоре [43] факторов риска хронической нециклической тазовой боли у женщин показано влияние следующих факторов: сексуальное или физическое насилие (отношение шансов (ОШ) от 1,51 до 3,49); психологические проблемы, включая тревожность (ОШ 2,28, 95% ДИ 1,41–3,70) и депрессию (ОШ 2,69, 95% ДИ 1,86–3,88); множественные соматические проблемы (ОШ 4,83, 95% ДИ 2,50–9,33); психосоматические симптомы (ОШ 8,01, 95% ДИ 5,16–12,44).

Во многих исследованиях описана высокая частота сексуального насилия в детском возрасте у взрослых пациентов с персистирующей болью, особенно у женщин с тазовой болью [44]. В этих работах показано, что у женщин с ХТБ в анамнезе чаще имеется сексуальное насилие или травма, тревожность и депрессия [45–47]. Связь боли с сексуальным или физическим насилием в анамнезе коррелирует с депрессией [48] и физическим самочувствием в настоящее время [49]. В литературе имеются данные по специфической взаимосвязи между изнасилованием и ХТБ (а также с фибромиалгией и функциональными расстройствами ЖКТ) [50], а недавнее сексуальное насилие может способствовать появлению тазовой боли [44, 51]. Лишь в небольшом числе исследований показана связь сексуального или физического насилия в детском возрасте и тазовой боли у мужчин, хотя известно его негативное влияние на здоровье [50]. У мужчин с сексуальным, физическим насилием или эмоциональной перегрузкой в анамнезе повышен риск симптомов ХТБ (3,3 по сравнению с 1,7) [52]. Необходимо проводить скрининг лиц обоих полов с симптомами ХТБ на предмет насилия различного характера. Напротив, врачи могут спрашивать пациентов, которые пережили насилие, о тазовой боли [52].

3.1.5.2. Причины развития

Механизмы, которые служат причинами развития хронической тазовой боли, включают:

3) механизмы непрерывной острой боли [53] (например, связанные с воспалением или инфекцией), которые могут вовлекать соматические или висцеральные ткани;
4) механизмы хронической боли, которые, в частности, затрагивают ЦНС [6];
5) эмоциональные, когнитивные, поведенческие и сексуальные реакции и механизмы [54–56].

У пациентов с ХТБ часто встречаются симптомы и признаки нейропатической боли, поэтому в этой группе необходимо проводить оценку нейропатической боли. Наличие или отсутствие эндометриоза не влияет на тактику [57].

Механизмы хронической боли могут включать изменение функциональной коннективности нейромоторной единицы, например, у мужчин с хроническим простатитом/ХТБ [58].

В таблице 3 представлен ряд различий между соматической и висцеральной болью. В ней показан ряд механизмов, которые объясняют классические характеристики висцеральной боли, включая отраженную боль и гиперальгезию.

Таблица 3. Сравнение висцеральной и соматической боли

	Висцеральная боль	**Соматическая боль**
Эффективные болевые стимулы	Напряжение и расширение, вызывающие плохо локализованную боль	Механические, термальные, химические и электрические стимулы, вызывающие хорошо локализованную боль
Суммация	При обширной стимуляции наблюдается значительное усиление боли	При обширной стимуляции наблюдается небольшое усиление боли
Вовлечение автономной нервной системы	Часто сопровождается автономными симптомами (тошнота и повышенное потоотделение)	Реже сопровождается автономными симптомами
Отраженная боль	Боль часто ощущается в области, отдаленной от пораженного участка	Боль достаточно локализована и хорошо определяется
Отраженная гиперальгезия	Часто встречается отраженная кожная и мышечная гиперальгезия и вовлечение других органов	Гиперальгезия, как правило, бывает локализованной
Иннервация	Немиелинизированные волокна типа С низкой плотности и слабо миелинизированные волокна типа А	Плотная иннервация с нервных волокон различных типов
Первичная афферентная физиология	Кодирование интенсивности. С увеличением стимуляции усиливается афферентный поток с повышением ощущения и в конечном счете увеличением интенсивности боли	Два типа волокон. Отдельные волокна для боли и нормальных ощущений
«Молчащие» афференты	50–90% висцеральных афферентов находятся в состоянии покоя до того времени, пока не будут активированы	Эти волокна имеют очень важное значение в процессе центральной сенсибилизации. «Молчащие» афференты присутствуют, но их число небольшое
Центральные механизмы	Играют важную роль в гиперальгезии, висцеро-висцеральной, висцеро-мышечной и мышечно-висцеральной гиперальгезии	Появляются ощущения, которые обычно не воспринимаются, а неболевые стимулы начинают вызывать боль. При хронической соматической боли ответственны за аллодинию и гиперальгезию
Нарушение функции	Центральные механизмы, связанные с висцеральной болью, могут обусловливать нарушение функции органа	Соматическая боль связана с соматической дисфункцией, например мышечным спазмом
Центральные пути и представительство	Наряду с классическими нервными путями имеются данные об отдельном пути в дорсальном роге и центральном представительстве	Классические пути болевой чувствительности

Постоянные периферические болевые механизмы при висцеральной боли

В большинстве случаев ХТБ отсутствует сохраняющееся повреждение тканей, воспаление или инфекция [59, 60]. Тем не менее состояния, которые приводят к рецидивирующей травме, инфекции или длительному воспалению, в небольшом числе случаев могут вызывать ХТБ. Например, в крупной когорте у 10,5% пациентов с острым бактериальным простатитом в последующем установлен диагноз ХТБ [61]. По этой причине на ранних этапах диагностики необходимо его исключить [11]. После этого дальнейшее исследование данных причин редко приносит пользу и может оказывать отрицательное влияние.

Когда механизмы острой боли активируются ноцицептивным событием, а также прямой активацией периферических ноцицепторов, происходит их сенсибилизация, которая усиливает афферентные сигналы. Кроме того, эти изменения приводят к активации афферентов, которые обычно неактивны, включая активацию так называемых молчащих афферентов. Хотя это механизмы острой боли, усиление афферентации часто является триггером для механизмов хронической боли, которые поддерживают восприятие боли при отсутствии сохраняющейся периферической патологии (см. ниже) [62].

Существуют различные механизмы, по которым периферические сигналы могут вызывать сенсибилизацию:

1) модификация периферических тканей, которая приводит к большему воздействию периферических стимулов на нейроны;
2) повышение уровня химических веществ, которые стимулируют рецепторы [63];
3) различные модификации рецепторов, которые повышают их чувствительность.

В целом, влияние первого и второго механизмов понижает порог, а третий механизм усиливает ответ на внешние стимулы. Ряд химических веществ, которые ответственны за вышеописанные изменения, могут выбрасываться клетками, связанными с воспалением, но периферическая нервная система также может вырабатывать сигнальные молекулы по механизму положительной и отрицательной связи [64, 65].

Центральная сенсибилизация как механизм висцеральной боли

Важно понимать, что ноцицепция представляет собой процесс передачи информации в центры, вовлеченные в восприятие стимулов, которые потенциально могут вызывать повреждение ткани. Боль является намного более сложным ощущением и включает активацию ноцицептивных путей, наряду с эмоциональным ответом. Головной мозг может изменять модуляцию болевых сигнальных путей на уровне спинного мозга.

Центральная сенсибилизация [77] ответственна за снижение порога и повышение длительности и выраженности ответа нейронов дорсальных рогов. Она приводит к увеличению рецептивного поля, в результате чего повышается афферентация в ЦНС и усиливается восприятие периферических стимулов. Например, для кожных стимулов легкое прикосновение может ощущаться как болезненное (аллодиния). При висцеральной гиперальгезии (называется так, поскольку афференты в основном представляют собой небольшие волокна) начинают восприниматься висцеральные стимулы, которые обычно имеют подпороговый уровень и не воспринимаются. Так, при центральной сенсибилизации стимулы, которые обычно не ощущаются, вызывают чувство наполнения и необходимость совершить мочеиспускание или дефекацию. Неболевые стимулы интерпретируются как боль, а стимулы, которые вызывают боль и в обычных условиях, могут давать усиленную реакцию (истинная гиперальгезия) с повышением восприятия боли. Многие симптомы МБС и СРК могут быть связаны с центральной сенсибилизацией. Кроме того, существует простое объяснение мышечной боли при фибромиалгии.

В настоящее время хорошо установлено, что имеются нисходящие боль-ингибирующие и боль-облегчающие пути, которые идут от головного мозга [66]. В нисходящих боль-ингибирующих сигнальных путях участвует ряд нейротрансмиттеров и нейромодуляторов, основные из которых включают опиаты, 5-гидрокситриптамин и норадреналин.

Свою роль в сенсибилизации играет и автономная нервная система. Имеются убедительные данные о том, что поврежденные афферентные волокна могут вызывать сенсибилизацию к симпатической стимуляции как в зоне повреждения, так и центральнее, особенно в области дорсальных рогов. При висцеральной боли эфферентный выход ЦНС может зависеть от центральных изменений (опять же, эти изменения могут происходить по всей нервной системе), и такая модификация эфферентных сигналов приводит к значительному нарушению функции органов-мишеней. Функциональные расстройства оказывают значительное влияние на качество жизни и требуют соответствующего лечения.

Психологические механизмы висцеральной боли

Психологические процессы эмоций, мыслей и поведения включают скорее группы, чем отдельные центры. Некоторые из этих процессов очень сложные, а другие фундаментальны в эволюционном отношении, и их взаимодействие с обработкой боли имеет комплексный характер.

Различные психологические процессы оказывают влияние на нейромодуляцию боли на более высоком уровне. Кроме того, ответ на ноцицептивные стимулы и ощущение боли модулируются ингибированием или облегчением ноцицептивных сигналов, достигающих сознания, их оценкой и интерпретацией. Нисходящие пути определяют когнитивное, эмоциональное и поведенческое состояния на уровне спинного мозга и периферических нервов. Функциональная магнитно-резонансная томография показывает, что психологическая модуляция висцеральной боли, вероятнее всего, включает различные механизмы. Например, если настроение и фокус внимания участвуют в уменьшении боли, они, возможно, воздействуют через различные области головного мозга [67].

Психологическая модуляция может снижать ноцицепцию в течение короткого промежутка времени, а также может приводить к длительной чувствительности к хронической висцеральной боли. Вовлечение более высоких центров обучения происходит на сознательном и бессознательном уровне и имеет важное значение для супратенториальной обработки ноцицепции и боли. Длительная потенциация может происходить на любом уровне нервной системы [68], приводя к формированию специфических стимулов или их комбинации, что обусловливает чувствительность пациента к появлению ощущений, которые в норме он бы не испытывал как болевые.

В важном обзоре, посвященном ХТБ у женщин [26], показано, что психологические характеристики пациенток без физикальных изменений, которые могли бы потенциально относиться к боли, отличаются от таковых у женщин с физикальными изменениями. Авторы подчеркивают важность качественной методологии и более частого использования идиографических методов. В целом, у женщин с тазовой болью часто определяются «медицински необъяснимые» симптомы, тревожность и депрессия на момент диагностики или в прошлом [19]. В анамнезе у них может быть физическое или сексуальное насилие в детском возрасте, хотя его значение неизвестно. Исследования, в которых оценивали «медицински необъяснимые симптомы» или «психосоматические» или «соматоформные» расстройства, как правило, не имеют клинического значения, поскольку в них неправильно интерпретируется отсутствие физикальных изменений, чтобы подчеркнуть психологическую природу жалоб. В исследованиях по боли описывают различные процессы, по которым боль может переходить из одной локализации в другую, или во времени, включая центральную сенсибилизацию (см. предыдущий раздел), висцеро-висцеральную перекрестную сенсибилизацию при нескольких локализациях боли [69], активацию гипоталамо-гипофизарной оси и нарушение регуляции серотонинергических рецепторов [70], которые могут отражать уровни боли, чувствительные к стрессу. Ряд болевых синдромов, которые влияют на сексуальную активность, диагностируются как сексуальные расстройства (например, диспареуния), хотя боль является центральной проблемой и не связана только с сексуальной активностью [71]. При оценке тазовой боли у мужчин и женщин требуется более полная интеграция сексологии и неспециализированной психологии [86], построенная на биопсихосоциальной формулировке [72, 73].

Термин «психосоматические симптомы» лучше всего объяснить как множественные соматические симптомы, не связанные или не свидетельствующие о каком-либо серьезном заболевании. Кроме того, важное значение имеет медицинский и хирургический анамнез [74]. В литературе опубликовано недостаточно исследований по сохранению или устранению тазовой боли в отношении психологических факторов важности боли. Пациенты, у которых тазовая боль не имела медицинской или психосоматической причины, в связи с отсутствием физикальных изменений исключались, поскольку такое разделение не соответствует известным механизмам боли.

Понимание психологических компонентов боли

Психологические процессы эмоций, мыслей и поведения включают скорее группы, чем отдельные центры, и их взаимодействие с обработкой болевых стимулов является сложным процессом, который вызывает ингибирование и облегчение анализа и ответа на сигналы. В литературе представлен ряд моделей с современным нейробиологическим представлением о боли, сочетающих в себе психологические факторы, которые, как правило, имеют значение в поддержании тазовой и урогенитальной боли, и эти модели имеют высокое качество (см. раздел 3.1.5.1).

В литературе нет данных о том, что у женщин с ХТБ без физикальных изменений имеются преимущественно психологические проблемы [26]. У пациенток с ХТБ [38, 75] и вульварной болью [76] часто наблюдаются тревожность и посттравматические стрессовые симптомы, которые могут обусловливать значительные вариации в состоянии здоровья, проведении и результатах лечения; на-

пример, представления женщин о влиянии вульварной боли на проблемы с пенетрацией, сексуальную функцию и сексуальную удовлетворенность [77]. Отсутствие физикальных изменений не всегда устраняет тревожность женщин о причинах боли [78, 79], и тревожность часто направлена на то, что может быть «неправильным». Депрессия может быть связана с болью посредством различных механизмов, описанных выше. До тех пор пока не будут доступны стандартизированные инструменты для пациентов с болью, лучше всего оценивать тревожность и стресс с помощью вопросов о переживаниях о причине боли, ее последствиях и влиянии на повседневную жизнь [80, 81]. Анализ шкал, подходящих для исследований по боли, приводится в публикации группы IMMPACT [82].

Стресс может модифицировать нервную систему и вызывать отдаленные изменения. Структурные изменения могут развиваться вследствие стрессовых событий в раннем возрасте или негативных событий, связанных с хроническими болевыми синдромами [28]. Следует спрашивать пациента о негативных событиях, которые могли вызвать такой биологический ответ и повлиять на общее психологическое самочувствие [28, 83].

3.1.5.3. Клинические парадигмы висцеральной боли

Отраженная боль

Отраженная боль встречается часто, и ее выявление имеет важное значение для диагностики и лечения. Она может быть сомато-соматической или висцеро-висцеральной. Тем не менее нет причин, по которым боль также не может ощущаться в области органа при наличии ноцицептивных сигналов, которые идут от соматической области. Отраженная боль может развиваться посредством ряда механизмов, но основная теория заключается в конвергенции нервных путей. В качестве примера, афферентные волокна от висцерального органа и соматической зоны отраженной боли сходятся в одном и том же нейроне второго порядка. Более высокие центры получают сигналы из этих нейронов, и они не способны разделить две возможные локализации болевого сигнала [62].

Гиперальгезией называется повышение чувствительности к болевым стимулам. У пациентов, у которых были камни почки, часто наблюдается гиперальгезия соматических мышц, даже через год после отхождения камня. Кроме того, у ряда пациентов боль появляется в ответ на неболевые стимулы (аллодиния). Гиперестезия соматических тканей отмечается при почечной и желчной колике, СРК, эндометриозе, дисменорее и рецидивной инфекции мочевого пузыря. Вульварный болевой синдром является примером кожной аллодинии, которая в определенных случаях связана с висцеральными болевыми синдромами, например МБС. Отраженная боль с гиперальгезией, как считается, обусловлена центральной сенсибилизацией конвергирующих висцеро-соматических нейронов. Центральная сенсибилизация стимулирует эфферентную активность, которой можно объяснить трофические изменения, часто наблюдаемые в соматических тканях.

Мышцы и тазовая боль

При синдромах урогенитальной боли ее источником может быть болезненность мышц и триггерные точки. В патогенезе мышечной гиперальгезии важное значение имеют центральные механизмы. Пораженные мышцы могут быть частью позвоночного, абдоминального или тазового комплекса мышц. К настоящему времени неизвестно, могут ли поражаться прилежащие мышцы нижних конечностей или грудной клетки. Боль может быть локализована в триггерных точках, но чаще всего наблюдается классический характер поражения. Кроме триггерных точек, в ряде случаев определяется воспаление связок, прикрепляющих мышцы к костям (энтезит), и сумки суставов (бурсит) [84]. Определенные положения по-разному влияют на различные мышцы и, как следствие, могут усиливать или уменьшать боль. Стресс может быть как причиной миалгии таза, так и поддерживающим фактором. В результате этого отрицательный сексуальный опыт обладает провоцирующим эффектом [26].

Висцеральная гиперальгезия

Повышенное восприятие стимулов в органах определяется как висцеральная гиперальгезия, и механизмы ее развития обусловливают появление СРК, МБС и дисменореи. К ее механизмам часто относят острый афферентный поток (при инфекции) с последующей длительной центральной сенсибилизацией. Висцеро-висцеральная гиперальгезия, как считается, связана с двумя или более органами с конвергирующими сенсорными связями и центральной сенсибилизацией. Одним из примеров служит наложение афферентации от мочевого пузыря и матки или матки и ободочной кишки.

3.2. Тазовая боль

3.2.1. Встречаемость

В литературе не опубликовано данных высокого качества по встречаемости тазовой боли.

3.2.2. Распространенность

3.2.2.1. Простатический болевой синдром

В литературе представлена ограниченная информация по истинной распространенности ПБС в популяции. В результате значительного наложения симптомов с другими состояниями (доброкачественное увеличение предстательной железы и МБС) определения, основанные только на симптомах, могут не отражать истинную распространенность ПБС [85, 86]. Показатели распространенности симптомов простатита в популяционных исследованиях составляют от 1 до 14,2% [87, 88]. С возрастом риск простатита увеличивается (у мужчин 50–59 лет он в 3,1 раза выше по сравнению с мужчинами в возрасте 20–39 лет).

3.2.2.2. Мочепузырный болевой синдром

В различных публикациях показаны значительные вариации распространенности МБС, диагностических критериев и изучаемой популяции. В последних работах показатели составили от 0,06 до 30% [89–98]. У женщин распространенность в 10 раз выше, чем у мужчин [95], и она, по-видимому, не зависит от расовой и этнической принадлежности [85, 99, 100]. Относительная пропорция язвенной и неязвенной формы остается неизвестной. Встречаемость в исследованиях составляет от 5 до 50% [101–104]. Появляются данные о том, что МБС выявляется у детей в возрасте младше 18 лет, хотя его распространенность низкая. Таким образом, МБС нельзя исключать только на основании возраста [105].

3.2.2.3. Сексуальные расстройства, связанные с болевым синдромом

В 1980-х гг. была доказана связь между ХТБ и сексуальной дисфункцией. В обзоре взаимосвязи между ПБС и состоянием здоровья проводилась оценка влияния на сексуальную активность [106]. В китайском исследовании по ХТБ 1768 мужчин заполнили опросники. Общая частота сексуальной дисфункции составила 49%. Эректильная дисфункция является самым изученным видом сексуальной дисфункции у пациентов с ПБС. Ее распространенность варьирует от 15,1 до 48%, в зависимости от способа оценки и популяции [107, 108]. Частота ЭД у мужчин в Италии в возрасте 25–50 лет составляет 27,4% [109], в Турции – 15,2% (значительно выше, чем в контрольной группе) [110], в Финляндии – 43% у мужчин с ПБС [111]. Показатели ЭД у молодых мужчин с ПБС выше, чем в общей популяции. Согласно результатам других исследований, риск ЭД выше у мужчин с тазовой болью [112]. Недавно показана корреляция между «хроническим простатитом», симптомами ХТБ (по шкале NIH-CPSI) и ЭД (по Международному индексу эректильной функции (МИЭФ)) [113], хотя в других исследованиях, в которых использовали аналогичные опросники, она не подтверждена [73, 114]. Кроме того, в ряде исследований выявлено повышение риска эякуляторной дисфункции, в основном преждевременной эякуляции [107, 108, 115, 116].

В популяционных исследованиях, проведенных в Великобритании [117], Новой Зеландии [118] и Австралии [119], у значительно большего числа женщин с ХТБ отмечалась диспареуния (частота 29–42%), чем у лиц контрольной группы (11–14%). Только в ряде исследований оценивали сексуальные расстройства в клинической популяции [120]. В другой публикации показано, что у женщин с ХТБ показатели всех доменов сексуальной функции (влечение, возбуждение, лубрикация, оргазм, удовлетворенность и боль) ниже, чем в контрольной группе [120]. В популяционных исследованиях женщин с ХТБ показана более высокая частота сексуальных расстройств, включая диспареунию, проблемы с влечением или возбуждением и лубрикацией, по сравнению с лицами контрольной группы [120, 121]. В исследовании пациентов, включенных в программы лечения хронической боли в Англии, частота сексуальных расстройств, связанных с болью, составила 73% [122].

3.2.2.4. Миофасциальные болевые синдромы

В ряде исследований показана взаимосвязь между мышечной дисфункцией (особенно гиперактивностью) и тазовой болью [123]. Боль в прямой кишке проходит на фоне тренировки мышц тазового дна только тогда, когда пациенты учатся расслаблять тазовые мышцы [124, 125]. Дисфункция мышц тазового дна выявляется у подавляющего большинства мужчин (92,2%), которые обращаются в специализированные клиники с тазовой болью. Эта связь сохраняется вне зависимости от наличия воспаления (простатита или цистита) [126] и показана при хроническом простатите [127], МБС [128] и вульварной боли [129]. Дисфункция мышц тазового дна напрямую влияет на функцию тазо-

вых органов, и наоборот. Обе системы могут действовать как первичный сигнал в спинном мозге, в результате чего каскад реакций направляется в ЦНС. При этом снижается длина мышц, что приводит к ограничению подвижности даже в расслабленном состоянии.

3.2.3. Влияние на качество жизни

В следующем издании рекомендаций будут представлены данные по влиянию на качество жизни.

3.2.4. Расходы

В литературе отсутствуют данные по расходам.

3.2.5. Факторы риска и этиологические причины

Большинство тазовых болевых синдромов имеют неспецифичные факторы риска. Они обсуждаются в разделе 3.1.5.1. Ниже описаны причинные факторы различных клинических болевых синдромов, включая механизмы развития.

3.2.5.1. Простатический болевой синдром

Боль является основным симптомом СХТБ. Как и при других синдромах хронической боли, отсутствует единый этиологический фактор. Одна из гипотез заключается в том, что состояние, возможно, связано с чувствительностью мужчин к воздействию одного и более провоцирующих факторов, которое может быть единичным, повторяющимся или постоянным. Описано несколько возможных факторов, включая инфекцию, генетические, анатомические, нервно-мышечные, эндокринные, иммунные (включая аутоиммунные) или психологические механизмы. Они приводят к развитию периферического самоподдерживающегося иммунологического воспалительного состояния и/или нейрогенного повреждения, вызывая острую, а затем хроническую боль. Хроническое воспаление в предстательной железе, выявленное при гистологическом исследовании, статистически значимо связано с прогрессированием симптомов, в отличие от острого воспаления [130]. Сенсибилизация периферической и центральной нервной системы, включая нейропластичность, может приводить к централизованному состоянию нейропатической боли [131]. Это также объясняет, почему при СХТБ обычно не выявляется изменений тканей. Накапливаются данные по нейропатическому характеру ПБС и связи боли с изменениями ЦНС. Тревожность может быть фактором риска ПБС [42].

3.2.5.2. Мочепузырный болевой синдром

Причиной МБС, как считается, служит первичная нераспознанная травма мочевого пузыря, которая приводит к повреждению уротелия, нейрогенному воспалению и боли. Кроме того, МБС может быть местным проявлением системного расстройства. Инфекционное поражение отсутствует. Тем не менее инфекция мочевых путей значительно чаще встречается в детском и подростковом возрасте и у пациентов с МБС в подростковом возрасте [132]. Экспериментальная индукция ХТБ у О-антиген-резистентных бактериальных штаммов поддерживает бактериальную гипотезу [133]. Важной составляющей МБС 3С типа является панцистит и связанные с ним периневральные воспалительные инфильтраты, наряду с увеличением количества тучных клеток [134], хотя эти изменения редко наблюдаются при неязвенной форме МБС [28, 67, 135, 136]. Данные цистоскопии и биопсии при язвенной и неязвенной форме показывают нарушение гликозаминогликанового (ГАГ) слоя уротелия, в результате чего подслизистые структуры могут подвергаться воздействию компонентов мочи [137–143] с развитием цитотоксического эффекта [144, 145]. В фундаментальных и клинических исследованиях показано, что вегетативная дисфункция с преобладанием тонуса симпатической нервной системы может играть роль в развитии МБС [146, 147].

Кроме того, описана связь между МБС и другими синдромами, включая фибромиалгию, синдром хронической усталости, СРК, вульводинию, депрессию, панические расстройства, мигрень, синдром сухого глаза, патологию височно-нижнечелюстного сустава, аллергию, бронхиальную астму и системную красную волчанку [148–152].

Риск МБС у каждого пациента коррелирует с числом других синдромов [153]. В недавних публикациях показано, что при неязвенной форме МБС значительно чаще встречаются фибромиалгия, мигрень, патология височно-нижнечелюстного сустава и депрессия, чем при МБС 3С типа, что подчеркивает необходимость определения подтипа синдрома [154].

3.2.5.3. Мошоночный болевой синдром

Боль в мошонке часто не связана со специфической патологией. Она может быть локализована в яичке, придатке или семявыносящем протоке. В иннервации мошонки принимают учас-

тие подвздошно-паховый, бедренно-половой и срамной нервы [155]. Любая патология или вмешательство в зоне отхождения или по ходу нервов может привести к появлению боли в мошонке [156].

Описаны две особые формы мошоночного болевого синдрома. Первая – поствазэктомический болевой синдром, который появляется после перевязки семявыносящих протоков. Его механизмы плохо изучены, и по этой причине он считается формой мошоночного болевого синдрома. После вазэктомии боль развивается в 2–20% случаев [157]. При этом в 2–6% случаев показатель визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) составляет > 5 баллов [158]. В крупном когортном исследовании 625 мужчин частота боли в мошонке через 6 месяцев составила 14,7%, а средняя тяжесть боли по ВАШ – 3,4/10 баллов. В группе пациентов с болью в 0,9% случаев она была достаточно сильной и оказывала выраженное влияние на повседневную жизнь. В этой когорте использовали различные техники вазэктомии. Частота боли была статистически ниже в группе вазэктомии без скальпеля (11,7% по сравнению с 18,8% в контрольной группе) [159].

Второй формой мошоночной боли является боль после пластики паховой грыжи. Она является осложнением грыжепластики, хотя в исследованиях ее редко оценивают или описывают термином хронической боли (отдельно не указывают). В исследованиях, в которых описывали мошоночную боль, показатели отличались после лапароскопической и открытой грыжепластики. Почти во всех исследованиях частота мошоночной боли была значительно выше в группе лапароскопии по сравнению с открытой операцией [156, 160]. В другом исследовании не наблюдалось различий через год наблюдения, но через 5 лет частота мошоночной боли была ниже в группе открытой грыжепластики [161].

3.2.5.4. Уретральный болевой синдром

Описано несколько механизмов развития уретрального болевого синдрома. Интимная близость уретры и мочевого пузыря (оба органа выстланы уротелием) свидетельствует о том, что уретральный болевой синдром может быть формой МБС, поэтому к нему применимы базовые механизмы развития МБС. Это означает, что для подтверждения теории «эпителиальной утечки» необходимо проводить калиевый тест [162, 163]. Другой возможный механизм заключается в нейропатической гиперчувствительности после инфекции мочевыводящих путей [164]. Остается неизученной связь уретрального болевого синдрома с гинекологической и акушерской патологией. В однофакторном анализе небольшой группы пациентов с уретральной болью показано, что у них чаще в анамнезе было несколько родов и им реже проводилась эпизиотомия [165].

3.2.5.5. Вагинальный и вульварный болевые синдромы

Боль во влагалище или женских наружных половых органах, как правило, связана с инфекцией или травмой после родов или операции. Боль обычно предшествует диспареунии. При сохранении боли в течение более 6 месяцев устанавливается диагноз «вульварный болевой синдром», который раньше был известен как «вульводиния» или «хроническая вагинальная боль» без установленной причины. Это состояние по-прежнему до конца не изучено и трудно поддается лечению.

Описано два основных типа вульварного болевого синдрома: генерализованный, при котором боль появляется в различных зонах вульвы в разное время, и локальный, когда боль определяется во входе во влагалище. При генерализованном типе боль может быть постоянной или возникает периодически, но прикосновение и давление не провоцируют боль, хотя могут ее усиливать. При локальном типе боль описывается как ощущение жжения, которое появляется только после прикосновения или давления, например при половом акте.

Возможные причины вульводинии разнообразны и включают следующее:

- сексуальное насилие в анамнезе;
- длительный прием антибиотиков;
- гиперчувствительность к грибковым инфекциям, аллергия на химические или другие вещества;
- патологический воспалительный ответ (генетический и негенетический) на инфекцию и травму;
- повреждение или раздражение нервов или мышц;
- гормональные изменения.

3.2.5.6. Хроническая тазовая боль и синтетические сетки для коррекции пролапса органов малого таза и недержания мочи

Синтетические сетки разрабатывались из простого гибкого полипропиленового материала. Их используют в качестве опоры для коррекции стрессового недержания мочи и пролапса матки

и влагалища. Специалисты полагали, что их легко устанавливать, но не было известно, насколько они безопасны, можно ли их удалить в случае развития осложнений и что необходимо делать при их неэффективности [166–168]. В большинстве случаев операция по поводу установки сетки занимает менее часа, и многие пациентки выписываются в течение одного дня и возвращаются к повседневной активности. По этой причине женщинам предлагалось установить сетки в качестве альтернативы классическим сложным вмешательствам, особенно для лечения стрессового недержания мочи, где они стали золотым стандартом [169, 170]. Однако за последние несколько лет при установке синтетических сеток специалисты столкнулись со значительными «мерами предосторожности» [171, 172].

Многие врачи вначале рассматривали синтетические сетки не просто как эффективный метод, но предполагали, что его эффективность сохраняется в течение длительного времени. Кроме того, осложнения не считались большой проблемой, и зачастую публиковались показатели в 1–3%. Однако в настоящее время стало известно, что частота осложнений приближается к 10% [173]. Они включают хроническую боль [174, 175], хроническую инфекцию [176], эрозию сетки в соседние органы, например влагалище, уретру и мочевой пузырь, а также повреждение нервов и скелетно-мышечных структур, которое может снижать подвижность [174, 177–179]. Все эти осложнения в значительной степени влияют на качество жизни.

Вследствие развития тяжелых осложнений после установки синтетических сеток, несущих серьезные последствия [174], стала развиваться область хирургии, посвященная удалению сеток.

Важное значение имеет ранняя диагностика осложнений сеток. Следует отметить, что после любой операции может появляться некоторый дискомфорт в утреннее время. Однако, если после установки сетки развивается намного более выраженный болевой синдром, чем это ожидалось, это может быть признаком повреждения соседних органов. Как правило, боль купируется приемом анальгетиков, но в некоторых случаях они неэффективны. Если болевой синдром трудно поддается лечению и не проходит со временем, может потребоваться удаление сетки. В случае сохранения сетки может развиваться ХТБ. Хотя точный механизм неизвестен, считается, что в его основе лежит «нейровоспалительный» процесс [180], по аналогии с невралгией после установки сетки для коррекции грыжи [181]. Вероятно, что влияние сеток, вне зависимости от локализации, является аналогичным.

3.2.5.7. Сопутствующая патология при синдромах тазовой боли

Повреждение нерва

Спинальная патология и любая другая патология по ходу пораженного нерва могут вызывать нейропатическую боль в зоне его иннервации. Кроме того, повреждение нерва могут вызывать неопластические заболевания, инфекция и травма, хирургический разрез и послеоперационный рубец [182].

В литературе самой часто упоминаемой формой повреждения нервов является невралгия срамного нерва. Анатомические вариации могут предрасполагать к развитию невралгии срамного нерва или рецидиву травмы легкой степени (сидение в течение длительного времени или езда на велосипеде) [183, 184].

Срамной нерв может поражаться на следующих уровнях:

1) грушевидная мышца. Например, в рамках синдрома грушевидной мышцы: в ряде случаев нерв проходит через мышцу и может ею сдавливаться; в других случаях проблема связана с гипертрофией или спазмом мышцы;
2) крестцово-остистые и крестцово-бугорковые связки (около 42% случаев);
3) в канале Алькока, медиальнее внутренней запирательной мышцы, в ее фасции (до 26%);
4) на нескольких уровнях (в 17% случаев).

Зона повреждения определяет локализацию ощущаемой боли и характер сопутствующих симптомов (чем дистальнее повреждение, тем реже вовлекается анальная область).

Клиническая картина зависит от различных факторов. Невралгия может развиваться в любом возрасте, что характерно для патологии с таким большим количеством причин. Считается, что чем моложе пациент, тем лучше прогноз. Следует отметить, что, как и при любом компрессионном повреждении нерва, прогноз лучше при ранней диагностике. У пациентов пожилого возраста невралгия может протекать более длительное время [185–187]. В 6 из 10 случаев она встречается у женщин. Выделяют ряд особых ситуаций.

- Сдавление при вынужденном положении пациента во время ортопедических операций на тазобедренном суставе, когда на промежность давит подставка, может привести к повреждению срамного нерва [188, 189]. Кроме того, само по себе хирургическое вмешательство

может напрямую вызывать повреждение нерва. Тазовые операции, включая кольпопексию к крестцово-остистым связкам, в ряде случаев приводят к повреждению срамного нерва [190, 191]. Оно может произойти при многих типах операций, включая колоректальные, урологические и гинекологические вмешательства.

- Перелом крестца или таза вызывает повреждение срамного нерва/сплетения и боль. Кроме того, к травме срамного нерва может приводить падение и травма ягодичной области, если она связана со значительным повреждением тканей или длительным сдавлением.
- Необходимо исключать опухоль предкрестцового пространства. Возможные варианты включают инвазию срамного нерва и повреждение во время операций по поводу онкологических заболеваний органов малого таза [192].
- Невралгия срамного нерва как последствие травмы при родах, как считается, у большинства пациентов проходит в течение нескольких месяцев. В редких случаях она сохраняется в виде болевой нейропатии. Множественные беременности и роды предрасполагают к усилению нейропатии в более позднем возрасте. Этот факт требует дальнейшего изучения [193].
- Роды и повторное напряжение брюшной полости, связанные с хроническими запорами [194], могут предрасполагать женщин пожилого возраста к опущению тазового дна в постменопаузальном возрасте и натяжению срамного нерва, которое вызывает боль. Другим фактором риска является изменение гормонального статуса. В центре по лечению урогенитальной боли самые частые причины, связанные с невралгией срамного нерва, включают: операции на органах таза в анамнезе; сидячий образ жизни (особенно молодые мужчины, которые работают с компьютером); женщины постменопаузального возраста.

Сексуальная дисфункция

Хроническая тазовая боль представляет собой клиническое состояние, которое развивается вследствие взаимодействия физиологических и психологических факторов и оказывает прямое влияние на социальную, семейную и профессиональную жизнь мужчины и женщины.

Мужчины

Хроническая боль и ее лечение отрицательно сказываются на нашей способности выражать свою сексуальность. В исследовании, проведенном в Англии, у 73% пациентов с хронической тазовой болью в какой-то степени отмечались сексуальные расстройства, связанные с болью [122]. Они могут быть связаны с рядом факторов. Вклад в снижение либидо могут вносить психологические факторы, включая снижение самооценки, депрессию и тревожность. Кроме того, сексуальная дисфункция может быть вызвана физиологическими факторами, такими как тошнота, рвота и боль. Препараты для купирования боли также оказывают отрицательное действие на либидо и время эякуляции (опиаты и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) [195]. В литературе представлено ограниченное количество исследований по влиянию ХТБ на сексуальную функцию. Из-за отсутствия стандартизированных критериев сексуальная дисфункция часто игнорируется. В настоящее время чаще всего используется шкала МИЭФ [114].

Наличие тазовой боли повышает риск развития ЭД, вне зависимости от возраста [196]. С другой стороны, результаты срезовых исследований свидетельствуют об отсутствии влияния повышения частоты эякуляций на выраженность симптомов нарушенного мочеиспускания [197]. Хотя психологический стресс и нарушение качества жизни, связанные с заболеванием, могут вносить вклад в сексуальную дисфункцию, наблюдаемую у пациентов с ХТБ, эректильные и эякуляторные расстройства чаще свидетельствуют о наличии тяжелого воспалительного процесса [116]. Эти аргументы имеют важное значение для понимания тесной взаимосвязи между симптомами ХТБ, нарушением сексуальности, влиянием на качество жизни и психологическими проблемами, включая депрессию [106-108, 197–199]. Сексуальная дисфункция усиливает злость, опустошенность и депрессию, которые вносят напряжение во взаимоотношения пациента. У женщин – партнерш мужчин с сексуальной дисфункцией и депрессией часто появляются аналогичные жалобы, включая боль при половом акте и депрессивные симптомы. У мужчин с ХТБ чаще распадаются сексуальные отношения и появляются психологические симптомы, например депрессия и суицидальные мысли [106, 200]. У пациентов с ПБС выше частота сексуальных расстройств и проблем в отношениях [106, 200]. С другой стороны, показано, что сексуальная удовлетворенность у мужчин с ХТБ не отличается от показателей контрольной группы [201]. Достигнут консенсус о том, что стратегии лечения, направленные на уменьшение боли, имеют значение в плане изменения сексуальности. Интимная близость и половой акт представляют собой положительный опыт, который также позволяет уменьшить боль. Важную роль в этом механизме играет ЦНС.

Женщины

Хроническая тазовая боль приводит к значительному нарушению качества жизни и ряду сексуальных расстройств [118, 202–204]. Очевидно, что боль, сильная усталость, депрессивное настроение и обезболивающие препараты влияют на сексуальность женщины. Пациентки с ХТБ значительно чаще предъявляют жалобы на боль, депрессию и симптомы тревожности, и у них значительно хуже общее физическое состояние, чем у женщин в контрольной группе. Кроме того, по сравнению с контролем при ХТБ чаще наблюдается избегание сексуальной жизни, отсутствие сексуальности и жалобы на «вагинизм» [205]. У пациенток с ХТБ чаще встречаются сексуальные расстройства, чем у женщин с другими типами хронической боли [206]. Качество интимных отношений тесно связано с сексуальной функцией [207]. Удовлетворенность сексуальными отношениями, по-видимому, коррелирует с функциями семьи [208]. Кроме того, сексуальная дисфункция может вызывать сексуальную неудовлетворенность. Когда один партнер страдает от хронической боли, прогностическими факторами сексуальной функции являются способность обоих партнеров справляться с болью и степень, с которой партнер поддерживает пациента с хронической болью [208].

В другом исследовании примерно у 2/3 женщин с ХТБ отмечалось снижение частоты половых актов [209]. При ХТБ показана более низкая сексуальная функция в отношении влечения, возбуждения, лубрикации, оргазма, удовлетворенности, а боль при проникновении сильнее и встречается чаще, чем у женщин без ХТБ [210]. При опросе 50 пациенток с хронической болью и их партнеров 78% женщин и 84% партнеров отмечали ухудшение половой жизни, вплоть до полного ее прекращения [211]. В исследовании хронической боли в спине у половины пациентов наблюдалось снижение частоты половых актов после ее появления [122]. Индекс женской сексуальной функции (FSFI) является кратким, многосторонним опросником, который позволяет оценить ключевые аспекты сексуальной функции у женщин, включая желание, субъективное возбуждение, лубрикацию, оргазм, удовлетворенность и боль. По данным FSFI, у женщин с ХТБ ниже общий показатель и показатели сексуальной функции по всем доменам по сравнению с контрольной группой. Самое большое различие между двумя группами наблюдается по домену боли и возбуждения. У женщин с ХТБ общий показатель и показатели отдельных доменов FSFI имеют высокий уровень внутренней согласованности и тест-ретестовой достоверности. Кроме того, опросник FSFI позволяет дифференцировать женщин с ХТБ и без него [210].

Миофасциальная боль

Хроническая тазовая боль может быть простой формой миалгии, связанной с тем, что мышцы работают неправильно (в этом случае мышцы тазового дна). Исследования в области хронического простатита поддерживают гипотезу, что у пациентов с ХТБ чаще выявляется мышечный спазм и повышенный мышечный тонус при пальпации мышц тазового дна [212]. Расслабление мышц позволяет снять спазм и боль [213]. Повторное или хроническое перенапряжение мышц приводит к появлению триггерных точек. В исследовании Chronic Prostatitis Cohort Study болезненность каких-либо мышц определялась у 51% пациентов с простатитом и только 7% лиц контрольной группы. Болезненность мышц тазового дна отмечалась только в группе ХТБ [127].

В 1999 г. впервые была выдвинута гипотеза о неврологических аспектах патологии мышц тазового дна при ХТБ. Одним из механизмов развития ХТБ считаются нарушения регуляции мышц тазового дна центральной нервной системой. У 88% пациентов с тазовой болью отмечается плохая функция тазового дна или ее отсутствие [126]. Кроме того, обнаружен ряд важных феноменов в базовых исследованиях по роли нейрогенного воспаления. Раздражение предстательной железы, мочевого пузыря и мышц тазового дна приводит к экспрессии c-Fos-позитивных клеток в ЦНС. В них, по-видимому, происходит перенаправление афферентной информации на центральные пути. После появления изменений ЦНС они становятся независимыми от периферической афферентации, которая изначально их вызвала [214].

Повторное или хроническое перенапряжение мышц способствует появлению триггерных точек в мышцах, которые определяются как участки гиперраздражимости при растяжении. Другие критерии триггерных точек включают восприятие боли как «знакомой» и боль при растяжении мышц. Кроме боли, триггерные точки препятствуют полному растяжению мышцы, тем самым ограничивая диапазон движений. Боль, вызванная триггерными точками, усиливается и ослабляется при определенных движениях и положениях. При этом положения и движения, в которых мышца укорачивается, вызывают болезненность. Пациенты знают, какие виды активности и положения влияют на боль. Триггерные точки могут располагаться в мышцах тазового дна и прилежащих мышцах, включая мышцы брюшной стенки, ягодичной области и подвздошно-поясничную мышцу. Боль усиливается при давлении на триггерную точку (например, боль, связанная с половым актом). Кроме того, боль может усиливаться после длительных или повторных сокращений (боль, связанная с мочеиспусканием или дефекацией).

3.3. Абдоминальные аспекты тазовой боли

3.3.1. Встречаемость

В литературе не опубликовано достаточно эпидемиологических данных по СРК и ХТБ [215]. Показано, что ХТБ является одним из наиболее частых функциональных расстройств у женщин репродуктивного возраста. По данным Zondovan, ежемесячные показатели встречаемости ХТБ составляют 1,58/1000 [216].

3.3.2. Распространенность

При использовании критерия постоянной или периодической боли, локализованной ниже пупка, длительностью более 6 месяцев ХТБ был одним из самых частых диагнозов у врачей первичного звена в британском исследовании [216]. Ежемесячные показатели распространенности ХТБ составили 21,5/1000, а ежегодные – 31,8/1000. С возрастом показатели увеличивались, и они значительно варьировали в различных регионах Великобритании. Общая распространенность аноректальной боли в когорте домохозяек в США составила 6,6% и была выше у женщин [217]. СРК связан с частыми гинекологическими проблемами (эндометриоз, диспареуния и дисменорея) [218]. Симптомы СРК выявляются у 50% женщин с абдоминальной болью, обратившихся в гинекологическую клинику или записанных на лапароскопию по поводу ХТБ [219]. В исследовании Olmsted County у 20% женщин диагностирован ХТБ, а 40% из них соответствовали критериям СРК [20]. Такое наложение ХТБ и СРК связано с высокой частотой соматизации. Сами по себе гинекологические операции, в отличие от психологических факторов, не являются прогностическими факторами появления боли, поскольку в проспективном и контролируемом исследовании не показано различий во встречаемости СРК [220]. У пациентов с СРК нарушение аноректальной функции связано с дисфункцией мышц тазового дна, гинекологическими и психологическими расстройствами, но они не являются прогностическими факторами результатов исследования аноректальной функции.

3.3.3. Влияние на качество жизни

У пациентов с ХТБ плохо изучено качество жизни, связанное со здоровьем (КЖСЗ). Необходимо разработать валидированные опросники, специфичные для КЖСЗ при ХТБ, которые бы имели хорошие свойства измерения. В специализированных центрах больше данных получено по пациентам с СРК, у которых показатели КЖСЗ сравнимы с таковыми у больных с другими распространенными заболеваниями, включая сахарный диабет, терминальную стадию хронической почечной недостаточности и воспалительные заболевания кишечника [221]. В подгруппах СРК с преобладанием диареи или запоров КЖСЗ не отличается. В многофакторном анализе показано, что у пациентов с СРК пол и психологическое состояние влияют на КЖСЗ.

3.3.4. Расходы

Расходы включают прямые затраты системы здравоохранения и социальные издержки (потеря продуктивности), такие как снижение работоспособности и невыход на работу. Ежедневные расходы можно рассчитать по средним тратам на популяцию. В Германии прямые расходы на лечение одного пациента с СРК составляют €791, а общественные расходы – €995, что сравнимо с показателями у пациентов с ХТБ [222].

3.3.5. Факторы риска и этиологические причины

Факторы риска представлены в разделе 3.1.5.

3.4. Резюме по данным литературы и рекомендации: ХТБ и механизмы

Резюме по данным литературы	**УД**
Механизмы ХТБ хорошо изучены и включают нейропластичность и нейропатическую боль	2
Нейропластичность и нейропатическая боль усиливают восприятие афферентных стимулов, что может вызывать изменение чувствительности и боль	1
Механизмы нейропластичности оказывают влияние на органы-мишени, что объясняет появление симптомов нарушения их функции	1
Диагноз СХТБ как болевого синдрома имеет важное значение, поскольку он требует холистического подхода к лечению с участием многопрофильной команды	2

Рекомендации	СР
Все специалисты, участвующие в лечении ХТБ, должны обладать знаниями по периферическим и центральным механизмам боли	Сильная
Первичное обследование пациентов с ХТБ включает методы исследования специфических областей, связанных с тазовой болью	Сильная
Первичное обследование пациентов с ХТБ включает оценку функциональных, эмоциональных, поведенческих, сексуальных и других аспектов качества жизни, в том числе влияние на работу и социализацию	Сильная
Лечение пациентов с СХТБ проводится многопрофильной командой с учетом всех имеющихся симптомов	Сильная

4. Диагностика

4.1. Общее обследование

4.1.1. Анамнез

Сбор анамнеза имеет очень важное значение в диагностике пациентов с ХТБ. Диагностика болевых синдромов основана на субъективной информации, которая включает жалобы на боль в области таза в течение минимум 3 из 6 последних месяцев при отсутствии другой патологии. Это означает, что необходимо исключать специфические заболевания, связанные с тазовой болью, которые могут быть вызваны бактериальной инфекцией, раком, приемом лекарственных средств (например, кетамина) [223], первичными анатомическими или функциональными расстройствами тазовых органов и нейрогенной дисфункцией.

4.1.1.1. Тревожность, депрессия и общая функция

Стресс следует оценивать в контексте боли и значения боли для пациента, и лучше всего это делать идиографически, чем нормативно. Почти все методы диагностики и стандартизированные инструменты оценки тревожности и депрессии разработаны для людей без физических проблем, поэтому их трудно интерпретировать при ХТБ [224].

Тревожность в отношении боли часто связывают со страхом пропущенной патологии (особенно рака) как причины боли [32] или с сомнениями в лечении и прогнозе. Они могут определять тип поведения, направленного на поиск медицинской помощи. В таких случаях можно задать вопрос: «Что вы считаете причиной боли или чего боитесь как причины боли?» [255]. Кроме того, тревожность может быть связана с ургентностью и учащенным мочеиспусканием как возможной проблемой в социальных условиях.

При хронической боли часто развивается депрессия или депрессивное настроение (например, [226]), которые, как правило, связаны с последствиями хронической боли (потеря работы, досуга, социальных взаимоотношений и т.д.). Из-за отсутствия подходящих инструментов оценки можно задать вопрос: «Как влияет боль на ваше эмоциональное состояние?» Если ответ представляет собой повод для беспокойства об эмоциональном статусе, необходимо дальнейшее обследование у соответствующих специалистов.

Большинство методов оценки функциональных ограничений разработаны в основном для скелетно-мышечной боли и описывают скорее проблемы с подвижностью, чем трудности пациента с тазовой или урогенитальной болью. В настоящее время доступен специфический опросник UPOINT, в последней версии которого добавлены сексологические аспекты [227], однако существует риск недооценки важных психологических показателей [41]. Кроме того, можно использовать общие опросники качества жизни. Если в клинике нет таких инструментов, краткий опросник боли [228] позволяет провести глубокую оценку влияния боли на различные аспекты жизни, и он доступен на разных языках (другие инструменты представлены в [229]). Интенсивная боль, боль, нарушающая покой, и симптомы плохого мочеиспускания связаны с более низким функциональным состоянием [56].

4.1.1.2. Урологические аспекты

Боль связана с урологическими симптомами. Необходимо проводить подробный сбор анамнеза по функции нижних мочевых путей. Ее нарушение может усиливать симптомы, а боль в свою очередь в ряде случаев вызывает расстройства мочеиспускания. Следует оценивать все аспекты мочеиспускания, а особое внимание уделяется связи мочеиспускания и появления боли.

Простатический болевой синдром

ПБС диагностируют при наличии боли в области предстательной железы (всегда появляющейся при пальцевом ректальном исследовании) и отсутствии другой патологии нижних мочевых путей в течение минимум 3 из 6 прошедших месяцев. Как указано выше, необходимо исключить специфические заболевания, связанные с тазовой болью.

Первым важным шагом в оценке ПБС является тщательный сбор анамнеза. Он включает тип боли и ее локализацию. Пациенты часто описывают боль в других областях таза, вне предстательной железы, включая промежность, прямую кишку, половой член, яички и живот [48]. Кроме того, следует оценивать сопутствующие симптомы нарушенного мочеиспускания, сексуальную функцию, психологические, социальные и экономические факторы. Только валидированные шкалы симптомов позволяют оценить тяжесть заболевания, его прогрессирование и эффективность лечения (см. раздел 4.2.3). В урологической практике для базовой оценки и мониторинга эффективности лечения рекомендуется использовать субъективные инструменты.

Мочепузырный болевой синдром

Диагноз МБС устанавливают при наличии боли, давления или дискомфорта в области мочевого пузыря и не менее чем еще одного симптома, например учащенного мочеиспускания в дневное и/или ночное время. При этом необходимо исключить заболевания, которые могут вызывать аналогичные симптомы, в том числе с помощью цистоскопии с гидродистензией и биопсией (табл. 4) [11].

Природа боли является ключевой для диагностики заболевания:

1) боль, давление или дискомфорт в области мочевого пузыря, усиливающиеся при его наполнении;
2) локализуется в надлонной области, иногда иррадиирует в пах, влагалище, прямую кишку или крестец;
3) ослабляется после мочеиспускания, но через некоторое время появляется вновь [230, 231];
4) усиливается при приеме пищи или жидкости [231].

МБС 3-го типа может осложняться развитием сморщенного мочевого пузыря с небольшой вместимостью, с возможной обструкцией верхних мочевых путей.

4.1.1.3. Гинекологические аспекты

Подробный сбор анамнеза позволяет оценить характер, частоту и локализацию боли. Связь боли с провоцирующими факторами и менструальным циклом помогает определить этиологию. В таких случаях обязательно необходимо собирать анамнез по менструальному циклу и половой жизни, включая заболевания, передаваемые половым путем, выделения из влагалища, а также сексуальную травму в анамнезе, параллельно проводя скрининг рака шейки матки. Кроме того, важное значение имеет акушерский анамнез и/или гинекологические операции, особенно в случае установки синтетических сеток.

4.1.1.4. Гастроинтестинальные аспекты

Основные симптомы, о которых спрашивают пациентов, связаны с дискомфортом или болью при дефекации, повседневной активности и приеме пищи. Необходимо тщательно собирать анамнез в отношении дисфункционального мочеиспускания или дефекации, в идеале с использованием опросников нарушения мочеиспускания и аноректальных симптомов (Римские критерии III для аноректальной боли). У пациентов с хронической анальной болью в большинстве актов дефекации наблюдается избыточное напряжение, манипуляции пальцами при диссинергической дефекации и ощущение препятствия. Поскольку при функциональных анальных расстройствах часто встречаются тревожность, депрессия и нарушение качества жизни, необходимо проводить их оценку.

Диагностические критерии хронического анального болевого синдрома (хронической прокталгии) по Римским критериям III включают следующее: хроническая или рецидивирующая боль или жжение в прямой кишке, эпизоды длительностью не менее 20 минут и отсутствие других причин боли, включая ишемию, воспалительные заболевания кишечника, криптит, внутримышечный абсцесс и трещины, геморрой, простатит и кокцигодинию. Эти симптомы должны сохраняться в течение не менее 3 последних месяцев с их появлением не ранее чем за 6 месяцев до постановки диагноза [232, 233].

Хронический анальный болевой синдром включает вышеприведенные диагностические критерии и сопровождается болезненностью при тракции лобково-прямокишечный мышцы кзади (ранее его называли «синдромом мышцы, поднимающей задний проход»). Патофизиология боли, как считается, связана с гиперактивностью мышц тазового дна.

Интермиттирующий хронический анальный болевой синдром (преходящая прокталгия) включает все вышеприведенные диагностические критерии, которые должны продолжаться не менее 3 месяцев: рецидивирующие эпизоды боли, локализованной в анусе или нижней части прямой кишки, длительностью от нескольких секунд до минут. При этом между эпизодами аноректальная боль отсутствует. Началу интермиттирующего хронического анального болевого синдрома могут предшествовать стрессовые события в жизни. Приступы, как правило, продолжаются от нескольких секунд до 30 минут. Боль имеет приступообразный, ноющий или колющий характер и может становиться невыносимой. Большинство больных не обращаются с этой болью к врачу, и у 51% пациентов приступы боли развиваются менее 5 раз в год.

4.1.1.5. Аспекты периферических нервов

Существует ряд пациентов, которые могут связать появление боли с серьезным событием, например операцией, сепсисом или травмой или, в редких случаях, с длительной ездой на велосипеде. Чаще наблюдается хроническое повреждение, например связанное с чрезмерным сидением в течение длительного периода времени. Многие случаи расцениваются как идиопатические.

Боль, как правило, ощущается в промежности от ануса до клитора/полового члена. У некоторых больных наблюдается менее локализованная боль, что может быть связано с анатомическими вариациями или вовлечением ветвей, а не основного ствола нерва. Центральная сенсибилизация ЦНС и, как следствие, вовлечение других органов и систем относится к регионарным болевым синдромам. При этом могут поражаться рядом расположенные нервы, например нижний ягодичный нерв и промежностные ветви заднего кожного нерва бедра. Кроме того, иногда наблюдается поражение скелетно-мышечной системы, которое смазывает картину боли, поскольку она появляется в мышцах из-за неподвижности и нарушения функции и, возможно, усиливается на фоне изменений ЦНС.

Основным описываемым видом боли является жжение. Кроме того, пациенты используют термины «давящая боль» и «электрический разряд», что свидетельствует о двух компонентах – хроническая боль часто связана с острым эпизодом. У многих пациентов появляется чувство отека или инородного тела в прямой кишке или промежности, часто описываемое как мячик для гольфа или тенниса. Термин «боль» может иметь различное значение для пациентов, и часть больных предпочитают использовать слова «дискомфорт» или «онемение».

Усугубляющие факторы включают любое давление, которое оказывается напрямую на нерв или косвенно на другие ткани, вследствие чего создается тракция срамного нерва. Аллодинией называют боль при легком прикосновении, связанную с поражением ЦНС, которая затрудняет половой контакт и ношение одежды. Эти пациенты остаются в положении стоя, и, как следствие, у них появляются другие виды боли. Им обычно тяжелее сидеть на мягкой поверхности, хотя сидение на туалете они переносят намного легче. При одностороннем поражении пациенты часто сидят на одной ягодице. Боль может усиливаться во время дефекации или мочеиспускания.

Повреждение срамного нерва может проявляться различными сенсорными изменениями в зоне иннервации самого нерва, а также спонтанной болью. Пациенты могут ощущать парестезии (иглы и булавки); дизестезии (неприятные сенсорные ощущения, не обязательно связанные с раздражением, например ощущение текущей холодной воды); аллодинию (боль при легком прикосновении) или гиперальгезию (повышенное восприятие боли после болевого стимула, включая воздействие низкой и высокой температуры). Аналогичные сенсорные нарушения могут выявляться вне зоны, иннервируемой поврежденным нервом, особенно при висцеральной и мышечной гиперальгезии.

Нарушение кожной чувствительности может приводить к поверхностной диспареунии, а при ношении одежды, касающейся кожи, могут ощущаться раздражение и боль. Кроме того, в ряде случаев чувствительность отсутствует и боль появляется на фоне онемения. Висцеральная гиперчувствительность может приводить к ургентному мочеиспусканию или дефекации и, как правило, проявляется учащенным мочеиспусканием и небольшим объемом мочи. В других случаях при наполнении тазовых органов появляется боль. Анальная боль и отсутствие двигательного контроля приводят к нарушению активности кишечника с развитием запоров и/или недержания кала. Эякуляция и оргазм могут быть болезненными или притупленными.

Многие пациенты, страдающие невралгией срамного нерва, жалуются на усталость и генерализированные мышечные спазмы, слабость и боль. Невозможность сидеть считается сильным нарушением функции, а со временем пациенты начинают бояться стоять и становятся прикованными к постели. Неподвижность вызывает генерализованную мышечную слабость, а минимальная активность приводит к боли. Вследствие нарушения функции и генерализованной боли у пациентов

часто появляются эмоциональные проблемы, в частности депрессия. Больные с ХТБ, как правило, испытывают тревогу и склонны к катастрофическому мышлению. Депрессия, катастрофическое мышление и нарушение функций считаются плохими прогностическими признаками. Изменение иннервации и нейрогенный отек могут приводить к изменению цвета кожи. Пациенты могут описывать определенную зону как отечную как вследствие самой отечности, так и в связи с отсутствием афферентной чувствительности.

4.1.1.6. Миофасциальные аспекты

При сборе анамнеза у пациента с тазовой болью важно оценить работу всех тазовых органов. Следует обязательно определять следующее: функцию нижних мочевых путей, аноректальную функцию, сексуальную функцию, гинекологические функции, наличие боли и психосоциальные аспекты. Одни данные анамнеза не позволяют утверждать о наличии дисфункции мышц тазового дна. При нарушении функции двух и более тазовых органов следует исключать дисфункцию мышц тазового дна, например, при сочетании расстройств мочеиспускания и дефекации.

4.1.2. Физикальное исследование

Физикальное исследование, как правило, необходимо для подтверждения или опровержения первого впечатления, полученного при правильном сборе анамнеза. Оно должно быть направлено на специфические вопросы, если результат может повлиять на тактику лечения. Перед исследованием врач должен объяснить пациенту, что он будет делать и какие ставит перед собой задачи. Во время обсуждения необходимо получить согласие пациента и рассказать ему о целях исследования и, если необходимо, о важности проведения ректального и/или влагалищного исследования. Наконец, при беседе следует отметить риск усиления боли. В истории необходимость записать обсуждение. С пациентом следует обсудить возможность присутствия сопровождающего лица. Неотъемлемой частью исследования, помимо локального осмотра, должна быть оценка скелетно-мышечной системы и неврологическая оценка. После физикального исследования правилом хорошего тона будет спросить пациента, переживает ли он по поводу проведенного исследования и того, что обсуждение зафиксировано в истории.

Поскольку отсутствует специфический диагностический тест для синдромов хронической тазовой боли, диагностика, с одной стороны, направлена на выявление и исключение специфических заболеваний, связанных с тазовой болью, а с другой стороны, ее можно использовать для описания фенотипа. Исследование живота и таза имеет важное значение для исключения патологии таза и определения локализации болезненности. Кроме того, следует оценивать изменение функции мышц. Важной частью физикального исследования является осмотр наружных половых органов. У пациентов с мошоночной болью проводится аккуратная пальпация каждого компонента мошонки для исключения образований и болезненных точек. Аналогичным образом можно пальпировать половой член и уретру. Многие авторы рекомендуют, что необходимо проверять кожную аллодинию вдоль дерматомов живота (T11–L1) и промежности (S3) и фиксировать степень болезненности. Оценка бульбокавернозного рефлекса у мужчин дает важную информацию по сохранности срамных нервов. Клинический осмотр таза проводится по возможности одним пальцем. Бимануальная пальпация, как правило, вызывает сильную боль, поэтому ее необходимо проводить с большой осторожностью. Пальцевое ректальное исследование выполняют для оценки патологии предстательной железы у мужчин, включая боль при пальпации, и для исследования прямой кишки и мышц тазового дна на предмет болезненности и триггерных точек.

При физикальном исследовании можно определить перианальный дерматит как признак недержания кала или диареи. У пациентов с анальной болью необходимо очень внимательно осматривать прямую кишку, поскольку легко пропустить анальные трещины. Пальцевое ректальное исследование позволяет оценить высокое или низкое давление покоя анального сфинктера, болезненность лобково-прямокишечной мышцы у пациентов с синдромом мышцы, поднимающей задний проход, и в ряде случаев опущение промежности. Болезненность при тракции лобково-прямокишечной мышцы кзади дает возможность дифференцировать синдром мышцы, поднимающей задний проход, и неспецифическую функциональную аноректальную боль.

Функциональную аноректальную боль во многих исследованиях использовали в качестве основного критерия включения. У пациентов с тазовой болью часто выявляется диссинергическое (парадоксальное) сокращение тазовых мышц при напряжении во время дефекации. Для диагностики пролапса тазовых органов следует уделять особое внимание анальному или ректальному пролапсу при напряжении или, в идеале, при комбинированном ректальном и влагалищном исследовании.

Для диагностики невралгии срамного нерва требуется полное физикальное исследование позвоночника, мышечной, нервной и мочеполовой систем, особенно для выявления признаков, свидетельствующих о другой патологии. Зачастую при невралгии срамного нерва изменений немного, и они обычно имеют неспецифичный характер. Основным патогномоничным симптомом являются признаки повреждения нерва в соответствующей зоне иннервации, включая аллодинии или онемение. Дополнительное значение в диагностике имеет болезненность при давлении по ходу срамного нерва. Ее можно определить при ректальном или влагалищном исследовании в области ости седалищной кости и/или в канале Алькока. Болезненность мышц и наличие триггерных точек в мышцах вносят путаницу в картину. Триггерные точки могут определяться в различных мышцах как в области таза (мышца, поднимающая задний проход, и внутренняя запирательная мышца), так и снаружи (грушевидная, приводящая мышцы, прямая мышца живота или околопозвоночные мышцы).

4.2. Дополнительное обследование

При наличии в анамнезе патологии нижних мочевых путей, гинекологических, аноректальных или других известных заболеваний проводится специфическое диагностическое обследование, согласно соответствующим рекомендациям.

4.2.1. Оценка боли и связанных с ней симптомов

Определение тяжести заболевания, его прогрессирования и эффективности лечения проводится с помощью достоверных шкал симптомов. Эти субъективные инструменты рекомендуются для базовой оценки и определения эффективности лечения. Во всех случаях необходимо оценивать боль (см. ниже) для определения прогрессирования и ответа на терапию. Пациент может заполнять шкалу как в клинике, так и в домашних условиях (дневники боли). Оценка может включать и другие важные показатели, например мочеиспускание, сексуальную активность, уровень общей активности или использование обезболивающих.

Повышенное внимание к исходам, описываемым пациентами, позволяет понять мнение больного о своем заболевании, а ведение дневников боли в привычной окружающей среде повышает качество данных.

Кроме того, необходимо оценить качество жизни, поскольку оно может быть очень низким по сравнению с другими хроническими заболеваниями [234, 235]. Сильная боль, боль, нарушающая покой, и симптомы плохого мочеиспускания связаны с более выраженным нарушением функций (по описанию самих пациентов), а прогностическими факторами боли являются депрессия и катастрофическое мышление (домен безнадежности) [56].

Если основная цель лечения заключается в купировании боли, перед началом терапии полезно определить клинически важный уровень уменьшения [236]. Наиболее достоверные методы включают:

- 5-балльную вербальную шкалу (нет боли, легкая, умеренная, тяжелая и очень тяжелая);
- ВАШ (от 1 до 10 баллов);
- 11-балльную числовую шкалу (нет боли – очень тяжелая боль).

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Нет боли — Очень тяжелая боль

Оценка боли зависит от когнитивных и эмоциональных факторов [62]. Целевые показатели интенсивности боли, стресса и нарушения функций могут коррелировать лишь отчасти, и улучшение одного из них не всегда подразумевает улучшение другого. Если основной целью лечения является купирование боли, необходимо определить ее значение при обсуждении клинически важных различий [236].

Простатический болевой синдром

Достоверными и валидными показателями симптомов и качества жизни являются опросники NIH-CPSI [237] и Международный индекс простатических симптомов (I-PSS) [238].

Мочепузырный болевой синдром

Шкалы симптомов помогают оценить состояние и выступают в роли критериев результата. В крупном исследовании проведена валидация индекса симптомов O'Leary-Sant, также известного как индекс симптомов интерстициального цистита (ICSI) [239].

Опросники гастроинтестинальных симптомов
Функциональные расстройства с аноректальной болью (аноректальная тазовая боль) определяются и характеризуются по длительности и частоте приступов боли и качеству жизни. Более сложные опросники используются при МБС. Валидированная шкала тяжести симптомов МБС (IBS-SSS) включает самую широкую оценку аспектов, связанных с болью [240, 241]. Поскольку различные инструменты направлены на разные аспекты хронической абдоминальной боли при МБС, провести сравнение опубликованных исследований зачастую невозможно.

Оценка сексуальной функции
У мужчин самые частые изменения сексуальной функции включают эректильную дисфункцию и преждевременную эякуляцию. Их можно оценить с помощью специальных опросников, таких как МИЭФ и PEDT (диагностический инструмент при преждевременной эякуляции). По сравнению с контрольной группой у женщин с ХТБ значительно чаще наблюдается сексуальное избегание, отсутствие сексуальности и жалобы на «вагинизм» [205]. Индекс женской сексуальной функции (FSFI) является кратким многосторонним опросником, который позволяет оценить ключевые аспекты сексуальной функции у женщин, включая желание, субъективное возбуждение, лубрикацию, оргазм, удовлетворенность и боль. Для мужчин аналогичные опросники не разработаны.

4.2.2. Специфическая оценка миофасциальной дисфункции
Анализ функции мышц тазового дна проводится врачом, но хорошей альтернативой является консультация физиотерапевта по мышцам тазового дна. Согласно рекомендациям Международного общества по удержанию, влагалищное или ректальное исследование позволяет оценить функцию мышц тазового дна. Эта оценка подвергалась анализу, имеет хорошую валидацию и достоверность результатов у одного исследователя и по этой причине подходит для клинической практики [242]. Ректальное исследование является хорошим методом оценки функции тазового дна у мужчин [243]. В литературе накапливаются данные по использованию ультразвукового исследования (УЗИ) для оценки функции мышц тазового дна. К настоящему времени точная роль УЗИ в диагностике не определена [244]. В когортном исследовании 72 пациентов с ХТБ изучали взаимосвязь между локализацией триггерных точек и отраженной болью. У 90% пациентов отмечалась болезненность лобково-прямокишечной мышцы, а у 55% – мышц брюшной стенки. У 93% мужчин с триггерными точками в лобково-прямокишечной мышце определяется боль в половом члене, а у 57% – в надлонной области. Больные с триггерными точками в мышцах живота отмечают боль в половом члене (74%), промежности (65%) и прямой кишке (46%) [245]. Кроме того, тщательная оценка скелетно-мышечных болезненных точек, включая мышцы за пределами таза, помогает диагностировать миофасциальные аспекты тазовой боли [246, 247].

4.2.3. Неврологическое исследование
Инъекции
Введение местных анестетиков и стероидов в зону повреждения нерва имеет диагностическое значение. Дифференциальная блокада срамного нерва дает информацию в отношении локализации его повреждения [248, 249]. Инфильтрация седалищной ости требует использования устройства для стимуляции/определения локализации нервов. При этом необходимо отмечать как двигательные (сокращения ануса), так и сенсорные точки. Анатомические точки можно локализовать при флюороскопии, КТ-наведении или при помощи УЗИ. Последний метод позволяет избежать ионизирующего излучения, а КТ-наведение требует значительного облучения. В настоящее время большинство анестезиологов, проводящих блокаду, возможно, чаще всего используют флюороскопию. При этом инфильтрацию срамного нерва в канале Алькока в основном проводят под КТ-наведением. Кроме инъекций вокруг срамного нерва, можно выполнить специфическую блокаду других тазовых нервов.

Электрофизиологические исследования
Они позволяют выявить признаки денервации промежности, увеличения латентного времени срамного нерва или изменения бульбокавернозного рефлекса [185, 188, 250–252]. Однако патологию можно выявить только при сильном повреждении нерва. Поскольку боль может быть вызвана небольшой травмой, обычно эти исследования имеют нормальные результаты.

4.2.4. Визуализация

Согласно рекомендациям, дополнительные исследования проводятся для исключения заболеваний с известной этиологией, симптомы которых аналогичны симптомам ХТБ. После установки диагноза ХТБ выполняется обследование для оценки функциональных нарушений и фенотипа состояний, включая МБС и хронический анальный болевой синдром.

Ультразвуковое исследование

Имеет ограниченное значение, но позволяет обнадежить пациентов. Гипердиагностика оказывает крайне негативное влияние.

МРТ

В специализированных центрах растет популярность МР-нейрографии для определения локализации (проксимальная или периферическая) и степени (тотальная или частичная) повреждения периферических нервов, поскольку метод занимает меньше времени и имеет более высокую специфичность, чем исследования проводимости.

Динамическая МР-проктограмма

МРТ в сочетании с МР-дефекографией является наиболее информативным методом визуализации для динамической оценки аноректальной функции. МРТ позволяет одновременно оценить анатомию тазового дна и визуализировать различные структурные и функциональные патологии с помощью динамических последовательностей после заполнения прямой кишки вязким контрастным веществом (например, ультразвуковым гелем). Метод дает возможность определить следующие патологии: опущение тазового дна, патологический аноректальный угол при натуживании и напряжении, инвагинацию прямой кишки, ректоцеле, энтероцеле и цистоцеле. Недостатки МР-дефекографии включают положение на левом боку и ограниченное пространство для пациентов, что влияет на способность напрячься, тем самым снижая чувствительность метода за счет недооценки размера энтеро- и ректоцеле, а также степени препятствия.

Функциональная нейровизуализация (фМРТ)

Функциональную нейровизуализацию в настоящее время повторно изучают в качестве метода диагностики, и ряд авторов поднимают вопрос о ее интерпретации [253]. В отношении боли результаты фМРТ могут представлять собой болевой матрикс или неспецифическую обработку угрозы [254]. На сегодняшний день рабочая группа не может рекомендовать фМРТ для использования в клинической практике.

4.2.5. Лабораторная диагностика

Микробиологическая диагностика

Простатический болевой синдром

Классически лабораторная диагностика включает четырехстаканную пробу для определения локализации бактерий [256]. Для ПБС характерна стерильная моча до массажа (вторая порция мочи), $< 10^3$ КОЕ уропатогенных бактерий в секрете предстательной железы и незначимое количество лейкоцитов или бактериальный рост в эякуляте. Однако этот метод слишком сложный для повседневной клинической практики. Для повышения диагностической эффективности можно использовать простые скрининговые методы, например двухстаканный или пре-постмассажный тест [256, 257]. Они имеют ограниченную ценность в диагностике ПБС, поскольку у 8% пациентов с подозрением на него определяется бактериальный рост в предстательной железе, что не отличается от показателей у бессимптомных мужчин [258].

Синдром мочепузырной боли

Всем пациентам с подозрением на МБС рекомендуется выполнять анализ мочи с помощью тест-полоски и посев мочи на стерильность (включая посев на микобактерии при наличии стерильной пиурии). Кроме того, цитологическое исследование мочи рекомендуется проводить во всех группах риска.

Гинекологические аспекты хронической тазовой боли

Для исключения инфекции рекомендуется выполнять мазок из влагалища и эндоцервикса. В отдельных случаях методы визуализации позволяют выявить дополнительную патологию, например сакральную нейропатию при эндометриозе [259].

4.2.6. Инвазивные методы

Аноректальная боль

В диагностике диссинергии дефекации и гиперчувствительности прямой кишки, характерных для пациентов с хронической тазовой болью и СРК, используется аноректальная манометрия с анализом чувствительности (измерение давление/объем: баростат). Пациентам с аноректальной болью для исключения сопутствующей колоректальной патологии можно выполнить гибкую ректосигмоидоскопию или колоноскопию.

Лапароскопия у женщин

Лапароскопия, вероятно, является самым информативным инвазивным методом исследования для исключения гинекологической патологии [260, 261], который позволяет провести дифференциальную диагностику ХТБ у женщин [262]. Для определения локализации диффузной боли лапароскопию, как правило, проводят в комбинации с цистоскопией [263, 264] и/или проктоскопией.

Психологические аспекты, связанные с лапароскопией

По результатам трех различных исследований лапароскопии, после нее снижается выраженность боли вследствие уменьшения беспокойства по поводу серьезных заболеваний [265], хотя показ женщинам фотографий органов таза не приносит дополнительной пользы к простому объяснению [266]. Лучше проводить с самого начала интегрированную соматическую и психологическую оценку, чем решать психологические проблемы только после исключения органических причин тазовой боли [267].

Цистоскопия и биопсия мочевого пузыря

Несмотря на противоречия по роли цистоскопии в диагностике и наблюдении МБС [268–272], члены рабочей группы считают, что объективные данные имеют важное значение в диагностике, определении прогноза и исключении других излечимых состояний (стандартизированная схема диагностических критериев, которые вносят вклад в однородность и сравнимость результатов различных исследований [273]). Эндоскопически при 3-м типе МБС определяются участки слизистой красноватого цвета, как правило, с небольшими сосудами, сходящимися в области центрального рубца, иногда покрытого небольшим сгустком или наложениями фибрина – язвы Гуннера [230]. Разрыв рубца при сильном растяжении мочевого пузыря вызывает характерное кровотечение по типу «водопада». Имеется сильная зависимость между 3-м типом МБС и снижением вместимости мочевого пузыря, определяемой под анестезией [274]. На остальном протяжении слизистая мочевого пузыря при первичной цистоскопии может не иметь изменений. Появление гломеруляций после гидродистензии считается положительным диагностическим признаком, хотя они могут наблюдаться и у пациентов без МБС [275]. Биопсия позволяет установить или подтвердить клинический диагноз язвенной и неязвенной формы [138, 162, 273, 276, 277]. Важное место в дифференциальной диагностике занимают карцинома in situ и туберкулезный цистит.

Таблица 4. Классификация ESSIC типов МБС в зависимости от результатов цистоскопии с гидродистензией и биопсией [11]

	Цистоскопия с гидродистензией			
	Не выполнена	**Нет изменений**	**Гломеруляцииа**	**Язвы Гуннерab**
Биопсия				
Не выполнена	XX	1X	2X	3X
Нет изменений	XA	1A	2A	2A
Не информативно	XB	1B	2B	3B
Положительный результат	XC	1C	2C	3C

a Цистоскопия: гломеруляции 2-3 степени
b Изменения по критериям Fall с гломеруляциями или без них
c При гистологическом исследовании определяется воспалительный инфильтрат и/или мастоцитоз детрузора и/или грануляционная ткань и/или интрафасциальный фиброз.

4.3. Алгоритм диагностики

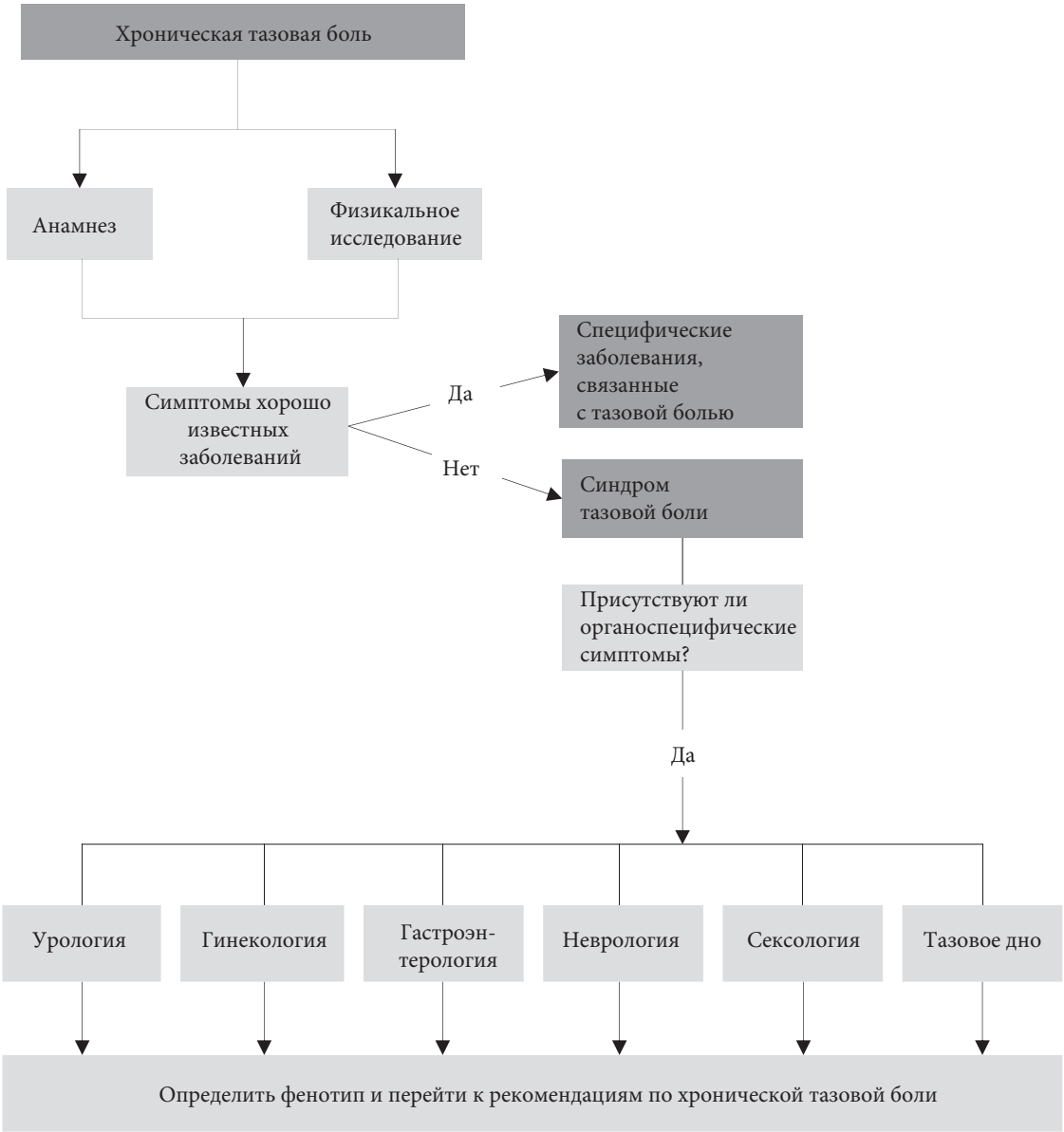


Рис. 1. Диагностика хронической тазовой боли

Фенотипирование	**Оценка**
Урология	Оценка силы струи мочи, дневники мочеиспускания, цистоскопия, ультразвуковое исследование, урофлоуметрия
Психология	Тревожность по поводу боли, депрессия и потеря функций, отрицательный сексуальный опыт в анамнезе
Органоспецифическая патология	Оценить гинекологические, желудочно-кишечные, аноректальные и сексологические нарушения. Гинекологическое, ректальное исследование
Инфекция	Посев эякулята и мочи, мазок из влагалища, посев кала
Неврологическая оценка	Неврологические жалобы (потеря чувствительности, дизестезия). Неврологическая оценка во время физикального исследования: сенсорные нарушения, крестцовые рефлексы и функция мышц
Болезненность мышц (мышечно-спастический домен)	Пальпация мышц тазового дна, брюшной стенки и ягодичных мышц
Сексуальная функция	Эректильная функция, эякуляторная функция, посторгазмическая боль

Рис. 2. Фенотипирование тазовой боли – классификация UPOINT

4.4. Другие болевые расстройства без урологической причины

Дисменорея

Боль во время менструаций, или дисменорея, может иметь первичный или вторичный характер. Первичная дисменорея классически появляется в начале овуляторного цикла и, как правило, проходит после родов [262]. Вторичная дисменорея свидетельствует о развитии патологического процесса, включая эндометриоз [261], аденомиоз или тазовые инфекции, которые необходимо исключать.

Инфекции

У женщин предменопаузального возраста следует исключать воспалительные заболевания органов малого таза. После сбора сексуального анамнеза необходимо взять мазок для исключения хламидийной и гонорейной инфекции. Кроме того, требуется исключить наличие бактериальных и вирусных патогенов в половых путях [278], поскольку они могут вызывать тяжелую боль в области таза/влагалища/вульвы [279], язвенное поражение и воспаление, которое может приводить к задержке мочи [280]. При наличии сомнений в диагнозе проводится лапароскопия, поскольку дифференциальный диагноз включает эндометриоз.

Эндометриоз и аденомиоз

В развитых странах наблюдается рост встречаемости эндометриоза. Он оказывает выраженное влияние на качество жизни [281], а болевой синдром сильнее влияет на качество жизни, чем физикальные изменения [282]. Точная его этиология неизвестна, но хорошо описана связь с бесплодием [283]. Диагноз обычно устанавливают при наличии вторичной дисменореи и/или диспареунии. При физикальном исследовании, как правило, определяется болезненность в боковых сводах влагалища, области ректо-влагалищной перегородки, снижение подвижности матки или, в редких случаях, образование придатков. Наиболее информативным методом диагностики является лапароскопия [284–287]. При аденомиозе наблюдается усиление боли во время менструаций [288]. Диагноз устанавливают по данным ультразвукового сканирования матки, при котором часто определяется кистозное расширение миометрия [289].

Гинекологические злокачественные опухоли

В зависимости от локализации злокачественных опухолей шейки, тела матки или яичника при местном распространении может появляться тазовая боль.

Травма при родах

Травма во время родов может приводить к ХТБ, связанной с локализацией повреждения [287]. В таких случаях самой частой проблемой, возможно, является женская сексуальная дисфункция [290], хотя в последнее время женщины стали отмечать и другие симптомы, включая боль в области тазового пояса, половых органов или других зонах таза, различной этиологии [291]. Как правило, она имеет временный характер на фоне эстрогенной недостаточности в послеродовом периоде и во время кормления, что может затруднять ситуацию. Кроме того, дисфункция и боль могут быть вызваны денервацией тазового дна и реиннервацией [292].

Боль, связанная с пролапсом органов малого таза и операциями по поводу пролапса

Пролапс органов малого таза, как правило, протекает бессимптомно, кроме случаев, когда он вызывает напряжение в спине, боль во влагалище и экскориации кожи [293]. Пролапс является распространенным заболеванием у пожилых женщин и обычно связан с постменопаузальной эстрогенной недостаточностью, которая может приводить к боли при половом акте. Во время хирургической коррекции пролапса в ряде случаев используется нерассасывающаяся сетка (обычно в виде специальных наборов). Хотя сетка позволяет удерживать влагалище в необходимом положении, она также может вызывать ряд осложнений, включая повреждение мочевого пузыря, кишечника и влагалища [294], а также нейропатию [295]. Для определения возможной причины боли и постановки диагноза необходимо проводить тщательное клиническое обследование и в ряде случаев использовать методы визуализации, в том числе с введением контраста [296–299].

Геморрой

При геморрое редко наблюдается хроническая тазовая боль, поскольку в острой стадии обычно эффективно эндоскопическое и хирургическое лечение. Самой частой причиной боли при отсутствии выраженного кровотечения является тромбоз наружных узлов или анальная трещина. Ге-

морроидальная боль при дефекации, связанная с кровотечением, обычно вызвана пролапсом или изъязвлением внутренних узлов. В редких случаях после кровотечения развивается анемия, но ее риск выше у пациентов, получающих антикоагулянты, или при коагулопатиях.

Анальные трещины

Анальные трещины представляют собой повреждения дистального отдела анального канала и вызывают боль во время и после дефекации. Боль может длиться от нескольких минут до нескольких часов. К критериям хронического процесса относится сохранение симптомов более 6 недель или видимые поперечные волокна анального сфинктера. Трещины, расположенные не по срединной линии, как правило, связаны со специфическими заболеваниями, включая болезнь Крона или рак анального канала. Хронические трещины часто сопровождаются спазмами внутреннего анального сфинктера.

Проктит

У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и проктитом, как правило, трудно интерпретировать абдоминальную и тазовую боль. Кальпротектин в кале позволяет дифференцировать воспалительные и функциональные причины боли, чтобы определить необходимостью стероидов.

Синдром раздраженного кишечника

Хотя СРК может сопровождаться тазовой болью, авторы считают, что обсуждение этой темы не входит в задачи данной публикации. По этому вопросу опубликован ряд клинических рекомендаций высокого качества [232, 300].

4.5. Резюме по данным литературы и рекомендации: диагностика

4.5.1. Диагностика простатического болевого синдрома

Резюме по данным литературы	**УД**
ПБС сопровождается негативными когнитивными, поведенческими сексуальными или эмоциональными реакциями, а также симптомами, свидетельствующими о нарушении мочеиспускания и сексуальной дисфункции	2b
Единая этиология ПБС неизвестна	3
Боль при ПБС включает механизмы нейропластичности и нейропатической боли	2a
ПБС оказывает выраженное влияние на качество жизни	2b
Депрессия и катастрофическое мышление приводят к усилению боли и более низкой адаптации к боли	3
В популяционных исследованиях показана высокая распространенность симптомов ПБС (> 2%)	2b
Существуют достоверные инструменты оценки тяжести симптомов и фенотипических различий	2b

Рекомендации	**СР**
Алгоритм диагностики необходимо определять на индивидуальной основе. Следует исключать специфические заболевания с аналогичными симптомами	Сильная
Для первичного обследования и наблюдения следует использовать валидированные шкалы симптомов и качества жизни, например NIH-CPSI	Сильная
Следует оценивать связанные с простатическим болевым синдромом отрицательные когнитивные, поведенческие, сексуальные или эмоциональные реакции, а также симптомы нарушенного мочеиспускания и сексуальную дисфункцию	Сильная

4.5.2. Диагностика мочепузырного болевого синдрома

Резюме по данным литературы	**УД**
МБС не имеет единой этиологии	3
Боль при МБС не коррелирует с цистоскопической или гистологической картиной	2a
При цистоскопии и гистологическом исследовании можно подтвердить только МБС 3С типа	2a
В различных исследованиях показано различное соотношение язвенной и неязвенной формы МБС	2a
В популяционных исследованиях показана высокая распространенность симптомов МБС	2a
МБС развивается чаще, чем другие болевые синдромы	2a
МБС оказывает неблагоприятное влияние на качество жизни	2a
Существуют достоверные инструменты оценки тяжести симптомов и фенотипических различий	2a

Рекомендации	СР
Пациентам с МБС показана ригидная цистоскопия под анестезией с целью определения подтипа и исключения сопутствующих заболеваний	Сильная
После исключения специфических заболеваний пациентам с вышеуказанными симптомами устанавливается диагноз МБС, согласно критериям ЕАУ, с определением подтипа и фенотипа	Сильная
Необходимо систематически подходить к диагностике МБС, не связанного с заболеваниями мочевого пузыря	Сильная
Следует оценивать связанные с МБС отрицательные когнитивные, поведенческие, сексуальные или эмоциональные реакции	Сильная
Для первичного обследования и наблюдения необходимо использовать валидированные шкалы симптомов и качества жизни	Сильная

4.5.3. Диагностика мошоночного болевого синдрома

Резюме по данным литературы	УД
Нервы семенного канатика играют важную роль в мошоночной боли	2b
УЗИ органов мошонки не помогает в диагностике и лечении мошоночной боли	2b
После вазэктомии у значительного числа пациентов развивается болевой синдром	2b
Мошоночная боль чаще наблюдается после лапароскопической, чем после открытой грыжепластики	1b

4.5.4. Диагностика уретрального болевого синдрома

Резюме по данным литературы	СР
Уретральный болевой синдром может быть частью МБС	2a
Уретральная боль включает механизмы нейропластичности и нейропатической боли	2b

4.5.5. Диагностика гинекологических аспектов хронической тазовой боли

Резюме по данным литературы	УД
Для постановки диагноза обязательными являются сбор анамнеза и клиническое обследование	2a
Лапароскопия хорошо переносится и не оказывает отрицательного психологического влияния	1b

Рекомендации	СР
Необходимо тщательно собирать гинекологический анамнез и проводить полное обследование всех женщин с хронической тазовой болью для исключения корректируемых причин (например, эндометриоза)	Сильная
У пациенток, которым проводились операции по поводу недержания мочи или пролапса органов малого таза с использованием синтетических сеток, необходимо собирать полный урологический и гинекологический анамнез и планировать специализированные методы визуализации сетки	Сильная
Если после полного урологического обследования имеется подозрение на гинекологические причины боли, следует направить пациентку к гинекологу. Показания к лапароскопии определяются в соответствии с гинекологическими рекомендациями	Сильная

4.5.6. Диагностика аноректального болевого синдрома

Резюме по данным литературы	УД
Основным критерием хронического анального болевого синдрома является болезненность при тракции	1a

Рекомендации	СР
Всем пациентам с аноректальной болью рекомендуется проводить функциональное обследование	Сильная

4.5.7. Диагностика невралгии срамного нерва

Резюме по данным литературы	**УД**
При повреждении одного или нескольких нервов могут развиваться множественные сенсорные и функциональные расстройства в области таза/мочеполовой системы. Анатомия сложная	2
Отсутствует единая этиология повреждения нервов, а симптомы и признаки могут быть единичными или множественными	1
Результаты диагностических методов, как правило, без изменений	2
Болевые синдромы при патологии периферических нервов часто сопровождаются негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными или эмоциональными реакциями	1

Рекомендации	**СР**
Исключите заболевания со схожей картиной, например неопластические процессы, инфекцию, травму и спинальную патологию	Сильная
При подозрении на болевые синдромы, связанные с патологией периферических нервов, следует незамедлительно направлять пациентов к специалистам в этой области, которые работают в многопрофильной команде	Слабая
Визуализация и нейрофизиология помогают в диагностике, но предпочтительным является введение местных анестетиков под контролем методов визуализации и локатора нервов	Слабая

4.5.8. Диагностика сексологических аспектов хронической тазовой боли

Резюме по данным литературы	**УД**
Хроническая боль может приводить к снижению сексуальной активности и удовлетворенности и уменьшать удовлетворенность отношениями	2a
Симптомы ПБС чаще встречаются у пациентов с сексуальными, физическими или эмоциональными перегрузками	2b
У пациентов с ПБС часто встречается сексуальная дисфункция	2b
У мужчин с ПБС основные сексуальные жалобы включают эректильную дисфункцию и нарушение эякуляции	3
У женщин с СХТБ снижены показатели всех доменов сексуальной функции. К самым частым дисфункциям относятся избегание сексуальных контактов, диспареуния и «вагинизм»	2a
Синдром вульварной боли связан с МБС	3
Женщины с МБС значительно чаще страдают от страха боли, диспареунии и снижения полового влечения	2a
Мышцы тазового дна участвуют в возбуждении и оргазмической фазе сексуального ответа	3
Хроническая боль может вызывать нарушения всех фаз цикла полового ответа	2b

Рекомендации	**СР**
Пациентам с симптомами хронической тазовой боли необходимо проводить скрининг на насилие различного характера, хотя отсутствуют данные о его причинной связи с болью	Слабая

4.5.9. Диагностика психологических аспектов хронической тазовой боли

Резюме по данным литературы	**УД**
Отсутствуют данные о том, что стресс вызывает жалобы на тазовую боль или что множественные симптомы свидетельствуют о выдуманном характере боли	2b
Сексуальное насилие в настоящее время или в прошлом вносит свой вклад в развитие тазовой боли	2a

Рекомендации	**СР**
Необходимо оценивать психологический стресс в контексте боли	Сильная
Спрашивайте пациентов, что они думают о причине боли, чтобы объяснить и убедить их, если это необходимо	Сильная

4.5.10. Диагностика функции тазового дна

Резюме по данным литературы	**УД**
В клинической практике применяется классификация ICS	2a
Гиперактивность мышц тазового дна связана с хронической тазовой, простатической, мочепузырной и вульварной болью	2a
Гиперактивность мышц тазового дна создает афферентацию в центральной нервной системе, которая вызывает сенсибилизацию	2b
Отсутствуют стандарты диагностики миофасциальных триггерных точек	2a
Существует зависимость между локализацией триггерных точек и областью, в которой ощущается боль	3

Рекомендации	**СР**
Используйте классификацию ICS для оценки функции и дисфункции мышц тазового дна	Сильная
Необходимо активно выявлять миофасциальные триггерные точки у пациентов с синдромом хронической тазовой боли	Слабая

5. Лечение

Философия лечения хронической тазовой боли основана на биопсихосоциальной модели. Этот холистический подход включает активное участие пациента. Методы лечения, как правило, не работают по отдельности, вследствие чего необходимо использовать более широкую персонализированную стратегию.

В ряде случаев стратегия может включать элементы самолечения. При выборе фармакологических и нефармакологических методов следует учитывать возможные нежелательные явления и критерии эффективности. К методам лечения относятся психотерапия, физиотерапия, лекарственные препараты и более инвазивные вмешательства.

Философия лечения

Важное значение для снятия тревожности больного имеет предоставление индивидуализированной информации, которая соответствует его проблемам [301]. Кроме того, полезно использовать дополнительную информацию в письменном виде или давать ссылки на достоверные источники. Врачи обычно полагаются на материалы, выпускаемые в клинике, или фармацевтические буклеты различного качества, при этом одобряя получение независимых материалов для пациентов [302].

5.1. Консервативное лечение

5.1.1. Обучение боли

Во всех случаях необходимо информировать пациентов о причинах боли, включая беседу о переживаниях по поводу недиагностированной патологии. Обсуждение повышает приверженность лечению и стимулирует самолечение, которое показано при многих других болевых и прочих расстройствах, в том числе при тазовой и абдоминальной боли в одном небольшом исследовании [303].

5.1.2. Физиотерапия

Физиотерапевт входит в многопрофильную команду вместе со специалистом по лечению боли и психологом. В различных странах доступны разные варианты физиотерапевтического лечения. Физиотерапия может быть направлена на патологию мышц тазового дна (чаще на миофасциальную боль), если она входит в синдром тазовой боли. В большинстве исследований, в которых изучалась эффективность физиотерапии при тазовой боли, она была единственным методом лечения. При исследовании женщин с тазовой болью авторы пришли к выводу, что необходимо с осторожностью давать рекомендации по физиотерапии [304]. В анализ включено 6 рандомизированных исследований, из которых 3 публикации соответствовали уровню 1b с низким риском неточностей. В одном из этих исследований показано, что при длительности наблюдения 1 год соматокогнитивная терапия Mensendieck позволяет уменьшить боль в 64% случаев. Этот подход включает миофасциальную релаксацию и напряжение, улучшение тонуса и движений в сочетании с когнитивно-поведенческой терапией [305].

Боль в мышцах тазового дна

При лечении ХТБ следует уделять внимание устранению гиперактивности мышц тазового дна и миофасциальных триггерных точек. Лечение проводится сертифицированным физиотерапевтом, который прошел обучение не только по скелетно-мышечным аспектам боли, но также и по психологическим механизмам и роли ЦНС в хронической боли.

У пациентов с ХТБ и дисфункцией мышц тазового дна очень эффективно обучение расслаблению мышц при появлении боли. Это позволяет прервать круг «боль – спазм – боль». При укорочении мышц одного расслабления недостаточно. Для восстановления длины и функции требуется удлинение мышц. В литературе опубликованы единичные исследования по физиотерапии при болевом синдроме тазового дна. В слепое рандомизированное исследование по миофасциальной физиотерапии и общему массажу авторы включили пациентов с простатической или мочепузырной болью. Общие показатели эффективности на фоне массажа были значительно лучше у мужчин с простатической болью, чем у пациентов с мочепузырной болью (57 и 21%). В группе простатической боли оба метода лечения имели сопоставимую эффективность. В группе мочепузырной боли миофасциальная терапия превосходила по эффективности массаж, который оказывал положительное влияние только в группе простатической боли. Тот факт, что группа простатической боли включала только мужчин, является возможным искажающим фактором [306].

Релизинг миофасциальных триггерных точек

Устранение миофасциальных триггерных точек проводится с помощью мануальной терапии, «сухого» иглоукалывания и инъекций. Данные по всем методам лечения имеют слабую доказательную базу, и в большинстве публикаций между ними не показано статистически значимых различий, хотя большая часть работ включала небольшое число пациентов, и они отличались по характеристикам пациентов и методам. В литературе нет данных о превосходстве мануальных техник над отсутствием лечения [307]. В большинстве исследований «сухое» иглоукалывание сравнивали с инъекциями. Авторы различных систематических обзоров пришли к выводу, что, хотя иглоукалывание оказывает положительное влияние, не доказано, что оно превосходит плацебо, как не доказано и обратное [308].

Физиотерапия при мочепузырном болевом синдроме

Трансвагинальная мануальная терапия мышц тазового дна (массаж Тиле) у пациентов с МБС и высоким тонусом мышц позволяет значительно улучшить показатели ряда шкал [309]. В другом исследовании изучали роль инъекций в специфические триггерные точки мышцы, поднимающей задний проход [310]. Каждую триггерную точку определяли при влагалищном исследовании и вводили в нее смесь бупивакаина, лидокаина и триамцинолона. У 72% женщин наблюдалось улучшение после первой инъекции, а 33% пациенток отмечали полное купирование боли. Эффективность и безопасность миофасциальной физиотерапии тазового дна сравнивали с общетерапевтическим массажем у женщин с МБС; показатели составили 59 и 26% соответственно. В обеих группах показано снижение боли, ургентности, учащенного мочеиспускания и показателя индекса O'Leary-Sant, хотя они статистически значимо не отличались между группами. Результаты свидетельствуют об эффективности миофасциальной физиотерапии у женщин с МБС [311].

Анальный болевой синдром

В недавно опубликованном рандомизированном исследовании показано, что биологическая петля обратной связи превосходит по эффективности электрогальваническую стимуляцию и массаж при синдроме хронической анальной боли [124]. В работу было включено 157 больных с ректальной болью длительностью не менее недели, но лечение было эффективным только у пациентов с болезненностью при тракции мышц тазового дна. У 87% лиц с болезненностью лобково-прямокишечной мышцы (Rome II: высокая вероятность синдрома мышцы, поднимающей задний проход) отмечалось купирование боли после месяца биологической петли обратной связи по сравнению с 45% в группе электрогальванической стимуляции и 22% в группе массажа. Результаты лечения сохранялись в течение 12 месяцев. Адекватное уменьшение боли после 9 сеансов биологической петли обратной связи наблюдалось у 58% больных из всей группы (Rome II: высокая вероятность и возможный синдром мышцы, поднимающей задний проход), у 27% больных в группе гальванической стимуляции и 21% в группе массажа. Как описано ранее при диссинергической дефекации, возможность вытолкнуть баллон, наполненный 50 мл жидкости, и расслабить мышцы тазового дна после биологической петли является прогностическим фактором эффективности лечения [124]. Поскольку синдром хронической анальной боли и диссинергическая дефекация имеют аналогич-

ную патофизиологию, патология мышц тазового дна может играть роль при обоих состояниях. Другие варианты лечения менее эффективны.

Лечение сексуальной дисфункции и хронической тазовой боли

Раннее направление пар на терапию отношений и сексологическое консультирование, как правило, положительно влияет на эффективность лечения [312]. Специфические поведенческие стратегии для женщин с жалобами со стороны мочеполовой системы и сексуальной дисфункцией обычно включают изучение альтернатив половому акту (мануальная или оральная стимуляция), различные позы при коитусе (женщина сверху или лежа на боку) и выбор темпа, например ограничение частоты движений ниже уровня, который вызывает боль. Важное значение имеет планирование сексуальной активности, а посещение врача после полового акта позволяет определить специфическую локализацию и причины посткоитальных расстройств. В литературе не опубликовано аналогичных данных для мужчин, но при лечении можно применять аналогичные принципы. Другие поведенческие изменения включают пре- и посткоитальное мочеиспускание, холод на область гениталий или надлонную область [312, 313] и использование вагинальных дилататоров перед половым актом. В качестве альтернативы можно использовать «естественные» дилататоры, включая различные пальцы или секс-игрушки. При наличии признаков вульвовагинальной атрофии эффективен эстрогенный крем с минимальной абсорбцией [314]. При наличии дисфункции показана оптимизация функции мышц тазового дна, которая способствует купированию болевого синдрома [315–317].

Другие методы физиотерапии

Электромагнитная терапия. В небольшом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании электромагнитной терапии у пациентов с СХТБ, которая проводилась в течение 4 недель, показан значительный эффект длительностью до года [318].

Микроволновая термотерапия. В неконтролируемых исследованиях отмечалось симптоматическое улучшение при прогревании, например после трансректальной и трансуретральной термотерапии [319, 320].

Экстракорпоральная ударно-волновая терапия. В небольшом плацебоконтролируемом двойном слепом исследовании промежностной ударно-волновой терапии, проводимой 4 раза в неделю у мужчин с СХТБ (n = 30), наблюдалось значительное улучшение болевого синдрома, качества жизни и мочеиспускания по сравнению с контрольной группой (n = 30) через 12 недель наблюдения [321]. Недавно опубликованы результаты двух рандомизированных исследований с плацебо-контролем, в одном из которых сравнивали 10 сеансов лечения в течение 2 недель (n = 40 и n = 40) [322], а в другом – 4 сеанса в неделю (n = 20 и n = 20) [323]. Они свидетельствуют о статистически значимом улучшении показателя шкалы NIH-CPSI и болевого синдрома через 12 недель. К сожалению, во втором исследовании при длительности наблюдения 24 недели не показано отдаленного влияния [324]. В недавно проведенном Кокрейновском обзоре нефармакологических методов лечения СХТБ показано уменьшение выраженности симптомов по сравнению с контрольной группой. Авторы пришли к выводу, что ударно-волновая терапия позволяет улучшить симптомы без увеличения риска нежелательных явлений [325].

Акупунктура. В небольшом рандомизированном исследовании с тремя группами, включавшем мужчин с СХТБ, показано превосходство акупунктуры над плацебо-терапией и рекомендациями по физическим упражнениям [326]. В более позднем рандомизированном исследовании, в котором сравнивали акупунктуру (n = 50) и плацебо-терапию (n = 50) 1 р/нед в течение 6 недель, отмечено длительное улучшение показателей ответа и общего показателя шкалы симптомов через 24 недели [327]. В другом рандомизированном исследовании показано статистически значимое влияние при длительности наблюдения 32 недели [328]. В два систематических обзора и метаанализа, опубликованных в 2016 г., вошло 7 рандомизированных контролируемых исследований, включавших всего 471 мужчину. В них сравнивали акупунктуру с плацебо-терапией и пероральной терапией [329, 330]. Авторы обоих исследований пришли к выводу об эффективности и безопасности акупунктуры, со статистически значимым снижением показателя шкалы NIH-CPSI по сравнению с плацебо-терапией и пероральной терапией, на основании чего акупунктура может рассматриваться в качестве метода лечения. Эти данные соответствуют результатам Кокрейновского систематического обзора [325] по нефармакологическим методам лечения. При этом не определена длительность эффекта акупунктуры.

Стимуляция заднего большеберцового нерва. См. раздел 5.3.2 «Нейромодуляция».
Чрескожная электростимуляция нервов. См. раздел 5.3.2 «Нейромодуляция».

5.1.3. Психологическая терапия

Психологические вмешательства могут быть направлены на саму боль или на адаптацию к боли, проявляющуюся улучшением функционального состояния и настроения и снижением расходов на лечение, вне зависимости от уменьшения боли. В идеале лечение должно соответствовать основным принципам и практике в области хронической боли [331, 332], но такая терапия плохо описана для тазовой боли. В двух систематических обзорах и метаанализах ряда неоднородных исследований психологической терапии тазовой боли [333, 334] показано снижение болевого синдрома в краткосрочном периоде примерно на 50%, что сопоставимо с показателями для фармакотерапии, хотя эффект не сохранялся при отдаленном наблюдении. Воздействие на страхи, связанные с болью, у женщин с СХТБ превосходит мануальную терапию в уменьшении выраженности этих страхов и общих нарушений функций, связанных с болью, хотя в исследовании проводилась только субъективная оценка [335]. В редких случаях предлагаются более стандартные многокомпонентные психологические программы, но они находятся в пилотной стадии изучения [336]. В исследовании, посвященном комбинированной психотерапии в сочетании с акупунктурой при боли, связанной с эндометриозом, показано статистически значимое снижение боли через 2 года наблюдения [337]. В этой группе акупунктура является единственным комплементарным методом лечения для купирования болевого синдрома [338]. Три более стандартных многокомпонентных подхода (включая психотерапию) не оказывали положительного влияния [267, 305, 339]. В рандомизированном исследовании многокомпонентного лечения также не выявлено уменьшения боли, хотя отмечается влияние на стресс [340], как и в рандомизированном исследовании навыка медиации путем осознанности у женщин с МБС [341]. В ряде публикаций подчеркивается важность многопрофильного лечения [41, 342, 343]. У пациентов с менее выраженным нарушением функций и стрессом ее можно проводить через Интернет [344].

5.1.4. Диетотерапия

Научные данные ограничены, и само по себе ограничение диеты не имеет симптоматического эффекта, однако в ряде случаев следует привлекать диетолога.

5.2. Фармакологическая терапия

5.2.1. Препараты для лечения синдрома хронической тазовой боли

В этом разделе представлены данные по лечению специфических форм СХТБ. При отсутствии информации рекомендуется обратиться в раздел по обезболивающим препаратам (раздел 5.2.2), в котором обсуждается большее количество лекарств. В сериях случаев и контролируемых исследованиях наблюдаются значительные различия в эффективности лечения, которые связаны с сильным эффектом плацебо или неточностями в публикациях. Кроме того, многофакторная природа состояний, например ПБС, может быть одной из причин неэффективности лечения в ряде крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований вследствие различных характеристик популяций. Одной из стратегий повышения эффективности является стратификация фенотипов пациентов. В проспективных фенотипически направленных исследованиях ПБС показано статистически значимое улучшение симптомов и качества жизни [345]. При ПБС стратегии монотерапии могут быть неэффективными [346], поэтому в большинстве случаев необходимо проводить мультимодальное лечение, направленное на основные симптомы, но с учетом сопутствующих заболеваний. За последние 10 лет результаты рандомизированных исследований позволили разработать стандарты и новые методы лечения.

5.2.1.1. Механизм действия

Ниже обсуждаются механизмы действия для каждого препарата в отдельности.

5.2.1.2. Сравнение препаратов, применяемых при синдромах тазовой боли

Простатический болевой синдром (ПБС)

Противовоспалительные средства

В исследовании целекоксиба показано его превосходство над плацебо в отношении домена боли, качества жизни и общего показателя шкалы NIH-CPSI по сравнению с плацебо, но эффективность была ограничена длительностью терапии [347]. В метаанализ включены результаты двух исследований по нестероидным противовоспалительным средствам (НПВС) [258, 347] и одного – по преднизолону [348]. Вероятность эффективности противовоспалительных препаратов оказалась на 80% выше, чем у плацебо. В обновленном сетевом метаанализе с более строгими критериями включения

по критериям эффективности, но более широким набором препаратов (включая гликозаминогликаны, фитотерапию и танезумаб) показано положительное влияние на общий показатель шкалы NIH-CPSI и хорошие показатели ответа. В целом, противовоспалительные препараты имеют умеренную эффективность, но для ее подтверждения необходимо провести более крупные исследования, с учетом отдаленных побочных эффектов.

Альфа-блокаторы

Полученные в последние годы положительные результаты рандомизированных исследований α-блокаторов, например теразозина [349, 350], алфузозина [351], доксазозина [352, 353], тамсулозина [354, 355] и силодозина [356], привели к широкому применению этих препаратов в лечении ПБС. Хотя в одном систематическом обзоре и метаанализе не выявлено эффективности α-блокаторов вследствие неоднородности исследований [357], в другом систематическом обзоре и сетевом метаанализе α-блокаторов [358] показано значительное улучшение общих показателей симптомов, боли, мочеиспускания и качества жизни. Кроме того, они превосходят плацебо по частоте благоприятных ответов (отношение риска (ОР) 1,4, 95% доверительный интервал (CI) 1,1–1,8, p = 0,013). Ответ на лечение с клинической точки зрения или значительное субъективное улучшение могут быть менее выражены, чем изменение среднего показателя симптомов. В целом, α-блокаторы имеют умеренную, но статистически значимую эффективность. Возможно, это не относится к пациентам с длительно текущим ПБС [359]. Необходимо провести исследования, чтобы показать, позволяет ли повысить эффективность терапии более длительный курс или определенный вид фенотипически направленных стратегий (пациентам с ПБС и выраженными нарушениями мочеиспускания).

Антибактериальная терапия

Эмпирическая антибактериальная терапия широко применяется, поскольку на ее фоне улучшается состояние пациентов. При эффективности терапии ее следует проводить в течение 4–6 недель или даже дольше. К сожалению, бактериальный посев, количество лейкоцитов и уровень антител в простатспецифических образцах не позволяют прогнозировать эффективность антибактериальной терапии у пациентов с ПБС [360], а данные посева биоптатов предстательной железы не отличаются от таковых у здоровых лиц [361]. В единственном рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании хорошего качества оценивали антибактериальную терапию ципрофлоксацином (6 недель) [362], левофлоксацином (6 недель) [363] и тетрациклина гидрохлоридом (12 недель) [364]. Недавно опубликованы метаанализы исследований [358, 365]. Хотя в прямом метаанализе не показано статистически значимого различия по критериям эффективности, результаты сетевого метаанализа свидетельствуют о снижении показателей общих симптомов, боли, нарушений мочеиспускания и улучшении качества жизни по сравнению с плацебо. Кроме того, в сетевом метаанализе обнаружена более высокая эффективность комбинированной терапии антибиотиками и α-блокаторами. Несмотря на статистически значимое улучшение симптомов, антибактериальная терапия не повышает эффективности лечения [365]. Следует отметить, что эти исследования включали небольшое число пациентов, лечебный эффект был умеренным и в большинстве случаев статистически не значимым. Можно предположить, что у пациентов, которым помогала терапия, не были выявлены уропатогены. При неэффективности одного курса хинолонов или тетрациклина в течение более 6 недель необходимо предлагать другие варианты лечения.

Ингибиторы 5α-редуктазы

Хотя в ряде небольших пилотных исследований ингибиторов 5α-редуктазы показано, что финастерид улучшает мочеиспускание и снижает боль, в первом рандомизированном исследовании, опубликованном в рецензируемом журнале, не подтверждена его эффективность, хотя оно не имело достаточной статистической мощности [366]. В другом рандомизированном исследовании отмечалось превосходство финастерида над Со Пальметто в течение года, но в нем не было плацебо-контроля [367]. В 6-месячном плацебоконтролируемом исследовании показана статистически незначимая тенденция к более высокой эффективности финастерида, что, возможно, связано с недостаточной статистической мощностью [368]. В недавно опубликованном исследовании наблюдалось статистически значимое снижение показателей шкалы NIH-CPSI в подгруппе мужчин, включенных в исследование по снижению риска рака предстательной железы на фоне дутастерида по сравнению с плацебо [369]. К критериям включения относилось исходное наличие выраженных симптомов, напоминающих простатит (n = 427, возраст 50–75 лет, повышенный уровень ПСА). На основании данных литературы ингибиторы 5α-редуктазы нельзя рекомендовать для всех пациентов с ПБС, хотя в подгруппе мужчин пожилого возраста и с повышенным уровнем ПСА отмечается снижение показателей шкал симптомов [369].

Фитотерапия

Фитотерапия основана на научных данных в области альтернативной медицины. В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании цернилтона с достаточной статистической мощностью показано клинически значимое улучшение симптомов в течение 12 недель у пациентов с воспалительной формой СХТБ (NIH категория IIIA) [370]. Эффективность преимущественно была связана с уменьшением выраженности боли. Другой экстракт пыльцы (DEPROX 500) позволяет уменьшить общую выраженность симптомов, боли и улучшить качество жизни по сравнению с ибупрофеном [371]. В систематическом обзоре и метаанализе, посвященных применению экстракта пыльцы для лечения СХТБ, показано статистически значимое улучшение общего показателя качества жизни [372]. В небольшом рандомизированном исследовании показано, что кверцетин, полифенольный биофлавоноид с доказанными антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, повышает показатели шкалы NIH-CPSI [373]. Напротив, терапия Со Пальметто, чаще всего применяемого для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы, не оказывала влияния на симптомы в течение года наблюдения [367]. В систематическом обзоре и метаанализе в группе фитотерапии отмечались более низкие показатели боли по сравнению с группой плацебо [358]. Кроме того, общая частота ответа в сетевом анализе была в пользу фитотерапии (ОР 1,6; 95 ДИ 1,1–1,6).

Прегабалин представляет собой противоэпилептический препарат, который одобрен для лечения нейропатической боли. В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании с достаточной статистической мощностью, которое было единственным включенным в Кокрейновский обзор [374], 6-недельная терапия прегабалином (n = 218) не превосходила по эффективности плацебо (n = 106) в снижении общего показателя шкалы NIH-CPSI [375].

Пентосан полисульфат представляет собой полусинтетический препарат, произведенный из гемицеллюлозы древесины бука. В одном исследовании при использовании высокой дозы для перорального приема (3 раза по 300 мг/сут) показано значительное улучшение показателя общей клинической оценки и качества жизни по сравнению с плацебо у мужчин с ПБС, что свидетельствует о возможной общей этиологии [376].

Миорелаксанты (диазепам, баклофен), как считается, эффективны при дисфункции сфинктера или спазме тазового дна/мышц промежности, но к настоящему времени не проведено достаточно исследований, чтобы подтвердить эти предположения. В рандомизированном исследовании показана эффективность тройной комбинации миорелаксанта (тиоколхикозида), противовоспалительного препарата (ибупрофена) и альфа-блокатора (доксазозина) у пациентов, не получавших лечения, но она не превосходила влияние монотерапии α-блокатором [353].

В небольшом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании оценивали инъекции ботулинического токсина в мышцы промежности (100 Ед). Результаты показали умеренный эффект по шкале глобальной оценки и улучшение показателя домена боли шкалы NIH-CPSI. Учитывая небольшое число пациентов (13 в группе ботулотоксина и 16 в группе плацебо) и очень короткий период наблюдения, на основании этих результатов нельзя дать рекомендации. Побочные эффекты терапии не изучены [377]. В другом рандомизированном исследовании сравнивали интрапростатические инъекции ботулинического токсина типа А (100 или 200 Ед, в зависимости от объема предстательной железы) и плацебо (n = 30 в обеих группах). Через 6 месяцев показано статистически значимое уменьшение общего показателя шкалы NIH-CPSI и отдельных доменов [378]. Следует отметить отсутствие эффекта плацебо, что может свидетельствовать об отсутствии ослепления, поэтому в настоящее время нельзя сделать окончательные выводы.

В двух плацебоконтролируемых исследованиях с небольшой мощностью не показано положительного влияния зафирлукаста, антагониста лейкотриенов, и преднизона [348, 379]. Совсем недавно в плацебоконтролируемом исследовании IIa фазы танезумаба, рекомбинированного антитела к нейротрофину (медиатору боли, фактору роста нервной ткани), не показано его превосходства над плацебо [380].

Танезумаб представляет собой рекомбинированное моноклональное антитело, которое специфически ингибирует фактор роста нервной ткани, и его можно применять только в рамках клинических исследований.

Аллопуринол

В литературе недостаточно данных по эффективности аллопуринола при ПБС [381, 382].

<u>Мочепузырный болевой синдром</u>

Методы лечения МБС с доказанной эффективностью

Антигистаминные препараты

Тучные клетки могут играть роль в МБС. Гистамин является одной из субстанций, выделяемых тучными клетками. Антагонисты гистаминовых рецепторов используются для блокирования H1- [383]

и H2-рецепторов [384] и имеют различную эффективность. В проспективном плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании гидроксизина и пентосана полисульфата натрия не показано статистически значимых изменений [385].

Амитриптилин

Амитриптилин представляет собой трициклический антидепрессант. В ряде исследований показано улучшение симптомов МБС при пероральном приеме препарата [386]. Амитриптилин превосходит по эффективности плацебо в комбинации с поведенческой терапией [387]. Применение амитриптилина ограничено из-за сонливости, в связи с чем его иногда заменяют на нортриптилин.

Пентосан полисульфат натрия

Полусинтетический препарат, произведенный из гемицеллюлозы древесины бука. Он вызывает субъективное улучшение боли, ургентности, учащенного мочеиспускания, но не влияет на ноктурию [388, 389]. Эффективность пентосана полисульфата натрия выше при 3С типе, чем при неязвенной форме [390]. Она зависит не столько от дозы препарата, сколько от длительности лечения. Через 32 недели положительное влияние отмечалось примерно у половины пациентов. Эффективность комбинированного лечения составила 40% по сравнению с 13% в группе плацебо. У пациентов с недостаточным первичным ответом на пентосан полисульфат натрия эффективно дополнительное подкожное введение гепарина [391, 392].

Иммунодепрессанты

Азатиоприн позволяет снять болевой синдром и уменьшить частоту мочеиспусканий [393]. Первые результаты по использованию циклоспорина А [394] и метотрексата [395] показывают хороший анальгетический эффект, но низкую эффективность в отношении ургентности и учащенного мочеиспускания. Кортикостероиды не рекомендуется применять для лечения МБС в связи с отсутствием научных публикаций.

Внутрипузырная терапия

Внутрипузырный путь введения необходим при низкой биодоступности препаратов при пероральном приеме, поскольку он позволяет создать высокую концентрацию в мочевом пузыре с небольшим числом системных побочных эффектов. Недостатки включают необходимость периодической катетеризации, которая может быть болезненной при МБС, связана с риском инфекции и имеет более высокую стоимость [396].

- **Местные анестетики**

В литературе представлены единичные публикации по эффективности внутрипузырного введения лидокаина при МБС [397, 398]. Подщелачивание лидокаина улучшает его фармакокинетические свойства [399]. Комбинация гепарина, лидокаина и бикарбоната натрия позволяет незамедлительно снять симптомы у 94% пациентов с сохранением эффекта в течение 2 недель в 80% случаев [400]. Внутрипузырные инстилляции щелочного раствора лидокаина или плацебо в течение 5 последовательных дней значительно облегчают симптомы на период до 1 месяца [401].

- **Гиалуроновая кислота и хондроитин сульфат**, как описано, восстанавливают целостность слоя гликозаминогликанов (ГАГ). Несмотря на то что внутрипузырное введение ГАГ применяют в течение около 20 лет, большинство исследований были неконтролируемыми и включали небольшое число пациентов. В опубликованных работах имеются различия в классах препаратов, в том, являются ли они естественными компонентами слоя ГАГ, форме дозирования и концентрации. Хотя в рандомизированном исследовании получены хорошие результаты восстановления слоя ГАГ, в нем отсутствовала группа плацебо [402]. В недавно опубликованном метаанализе подтверждено отсутствие эффективности данного метода лечения. Следует отметить, что большая часть анализированных в обзоре исследований не были рандомизированными и включали небольшое число пациентов [403].
- **Внутрипузырное введение гепарина**

На фоне введения гепарина в течение 3 месяцев пациентам с МБС более чем в половине случаев отмечается улучшение симптомов, с сохранением эффекта после года лечения [404]. В исследование Kuo были включены женщины с синдромом ургентности/учащенного мочеиспускания и положительным калиевым тестом, которым вводили внутрипузырно гепарин в течение 3 месяцев. Частота симптоматического улучшения составила 80% [405]. В другом исследовании изучали комбинацию гепарина и стимуляции большеберцового нерва у пациентов с рефрактерным МБС. Результаты показали уменьшение частоты мочеиспускания, показателей боли и увеличение максимальной цистометрической емкости через 2 и 12 месяцев терапии [406].

В небольшой группе пациентов с МБС показана умеренная эффективность гипербарической оксигенации. Недостатки метода включают высокую стоимость, ограниченную доступность метода и большую длительность лечения [391].

Методы лечения МБС с ограниченной эффективностью

Циметидин

В литературе представлены ограниченные данные по краткосрочному улучшению симптомов МБС на фоне циметидина. Препарат превосходит плацебо через 3 месяца терапии в отношении показателей шкал симптомов, боли и ноктурии, хотя в слизистой мочевого пузыря не было гистологических изменений ни в одной из групп [407].

Простагландины

Мизопростол является простагландином, который регулирует различные иммунологические каскады. После 3 месяцев терапии мизопростолом у 14 из 25 пациентов отмечалось симптоматическое улучшение, а в 12 случаях оно сохранялось в течение 6 месяцев [408]. Частота нежелательных явлений составила 64%.

L-аргинин

Пероральная терапия субстратом NO-синтазы L-аргинином позволяет уменьшить симптомы МБС [409–411]. У пациентов с МБС повышен уровень NO [412]. Тем не менее другие авторы не показали симптоматического улучшения или изменения синтеза NO на фоне лечения [413, 414].

Оксибутинин является антихолинергическим препаратом, применяемым при гиперактивности детрузора. Внутрипузырное введение оксибутинина в комбинации с тренировкой мочевого пузыря улучшает функциональную вместимость, объем при первом позыве и цистометрическую емкость [415]. Влияние препарата на болевой синдром не описано.

Дулоксетин (антидепрессант, ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина, зарегистрированный для лечения нейропатической боли) не оказывает влияния на симптомы МБС [416]. Его прием безопасен, но препарат имеет низкую переносимость из-за тошноты. На основании предварительных данных не рекомендуется использовать дулоксетин для лечения МБС.

Мошоночный болевой синдром

Лечение хронической мошоночной боли основано на принципах лечения хронических болевых синдромов, которые представлены в настоящих рекомендациях [470].

Хроническая гинекологическая боль

Трудно сравнить различные виды препаратов с точки зрения эффективности и безопасности, поскольку они применяются по совершенно разным показаниям.

У гинекологических пациентов, у которых ХТБ не связана с известной патологией, сложно определить иную стратегию, кроме многопрофильного лечения хронической абдоминальной и тазовой боли. Результаты Кокрейновского обзора свидетельствуют о некоторой (умеренной) эффективности прогестагенов [333]. Хотя они оказывают положительное влияние, следует помнить об их побочных эффектах (самые частые из них – набор веса, вздутие живота), в результате которых часть пациентов отказываются от терапии. Кроме того, для купирования боли могут быть эффективны гонадотропины, включая гозерелин. По сравнению с прогестагенами их эффективность остается минимальной, как и в случае габапентина и амитриптилина [333].

Гонадотропин-рилизинг-гормон (ГНРГ) связывается со специфическими рецепторами в клетках гипофиза. Продолжительная активация рецепторов ГНРГ приводит к их десенсибилизации и подавлению секреции гонадотропинов. Напротив, антагонисты ГНРГ конкурируют с ГНРГ за связь с рецепторами на клеточной мембране, ингибируют передачу сигнала ГНРГ и секрецию гонадотропинов. Эти препараты не имеют агонистической активности, что может быть преимуществом в ряде клинических ситуаций, например для уменьшения размера миомы, при эндометриальном кровотечении и эндометриозе [417].

Болевой синдром мышц тазового дна и хроническая анальная боль

Ботулинический токсин типа А (тазовое дно)

Ботулинический токсин типа А вводится в триггерные точки. Он дороже лидокаина, но к настоящему времени не получено данных о его превосходстве по эффективности [418]. В литературных обзорах не показано положительного влияния инъекций ботулотоксина в триггерные точки [419].

Гиперактивность мышц тазового дна играет роль в ХТБ. Ботулотоксин используется в качестве миорелаксанта для уменьшения давления покоя в мышцах тазового дна. У женщин с высоким давлением покоя он статистически значимо снижает его, при этом степень снижения значительно выше, чем в группе плацебо. В относительно небольшом рандомизированном исследовании не показано межгрупповых различий по ВАШ [420]. Кроме того, ботулотоксин вводят на уровне сфинктера для улучшения функции мочеиспускания или дефекации. Расслабление сфинктера уретры позволяет устранить проблемы с мочевым пузырем и вторично снимает спазм. В когортном исследовании 13 пациентов с ХТБ ботулотоксин вводили в наружный сфинктер уретры, и 11 больных отмечали субъективное уменьшение боли с 7,2 до 1,6 балла по ВАШ [421].

Ботулинический токсин типа А (хронический анальный болевой синдром)

Как показано в пилотном исследовании, ботулотоксин типа А эффективен у ряда женщин с ХТБ, связанным со спазмом мышцы, поднимающей задний проход, и патологией лобково-прямокишечной и лобково-копчиковой мышцы (n = 12). Критерии включения зависели только от результатов вагинальной манометрии и гиперактивности мышц тазового дна, определяемой как давление покоя во влагалище > 40 см H2O. Хотя показано улучшение симптомов диспареунии и дисменореи, препарат не оказывал влияния на тазовую боль, не связанную с менструальным циклом [422]. В следующем двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании той же группы авторов миалгия тазового дна определялась по двум критериям – болезненности при сокращении и гипертензии (> 40 см H2O). Оно включало 60 женщин. В этом более крупном исследовании отмечалось уменьшение тазовой боли, не связанной с менструацией, по сравнению с плацебо (показатель ВАШ 51 и 22; p = 0,009). Авторы пришли к выводу, что ботулотоксин типа А эффективен в уменьшении болевого синдрома мышц тазового дна, с допустимым профилем побочных эффектов, включая редко встречающееся недержание мочи и кала [420]. Тем не менее в небольшом рандомизированном исследовании не показано эффективности ботулотоксина типа А [423].

Интермиттирующий хронический анальный болевой синдром

Из-за небольшой длительности обострений медикаментозная терапия и профилактика неэффективны. В рандомизированном исследовании пациентов с частыми симптомами и небольшой длительностью боли показано положительное влияние ингалируемых бета-2-адреномиметиков [424]. Другие варианты лечения включают топический дилтиазем и ботулотоксин типа А [425]. К настоящему времени сохраняются противоречия в отношении длительности боли при интермиттирующей хронической и хронической анальной боли. В рандомизированных исследованиях часто используют разные определения, увеличивая допустимую длительность боли (с захватом хронической) для включения большего числа пациентов и более полной оценки действия препарата.

Абдоминальная боль, связанная с синдромом раздраженного кишечника

Линаклотид, агонист гуанилатциклазы С с минимальной абсорбцией, в дозе 290 мкг 1 р/сут статистически значимо уменьшает абдоминальную боль (48,9% по сравнению с 34,5% в группе плацебо) и проявления синдрома раздраженного кишечника с запорами после 26 недель лечения [426]. Наиболее частым нежелательным явлением в группе линаклотида была диарея (4,5%). Хотя известно о возможном влиянии на тазовую боль при МБС, его не изучали в этом исследовании.

В литературе представлены противоречивые данные по эффективности дельта-9-тетрагидроканнабинола при хронической абдоминальной боли. В недавно опубликованном исследовании II фазы не выявлено различий между дельта-9-тетрагидроканнабинолом в виде таблеток и плацебо во влиянии на показатели боли у пациентов с хронической абдоминальной болью [427].

5.2.2. Анальгетики

Если простые анальгетики не оказывают необходимого эффекта, показано использование нейропатических препаратов, а при их неэффективности пациентов следует направлять к специалистам центра, занимающегося лечением тазовой боли. ХТБ хорошо изучена и развивается вследствие различных механизмов, описанных в предыдущих главах. Лечение требует холистического подхода с биологическим, психологическим и социальным компонентом. Лишь в небольшом количестве исследований оценивали эффективность препаратов именно у пациентов с ХТБ [428], в связи с чем проведен более широкий анализ и требуется получить больше научных данных. Для удобства ниже приводится раздельное описание препаратов. Комбинированное лечение, как правило, более эффективно, чем монотерапия. Кроме того, комбинации позволяют уменьшить дозу отдельных компонентов и тем самым минимизировать побочные эффекты. Целью назначения препаратов яв-

ляется улучшение качества жизни. Для ее оптимального достижения следует оценивать функциональное состояние и выраженность боли. Если использование препаратов не приносит эффекта, их необходимо отменять. К сожалению, неэффективность одного препарата не означает того, что ему можно найти альтернативу. Если эффективность ограничивается побочными эффектами, следует путем титрации подобрать наименьшую эффективную дозу. Иногда пациенты предпочитают более низкий анальгетический эффект, но с меньшим числом побочных эффектов.

5.2.2.1. Механизмы действия

Механизмы действия обсуждаются ниже для каждого препарата в отдельности.

5.2.2.2. Сравнение препаратов одной и разных групп в плане эффективности и безопасности

Парацетамол (ацетаминофен)

Парацетамол является хорошо переносимым анальгетиком своего класса. Он обладает антипиретическим, анальгетическим эффектом с центральным механизмом действия [429]. Его, как правило, можно приобрести без назначения врача. В обзоре оспаривается его рутинное применение в качестве препарата первой линии, учитывая неубедительные данные по эффективности при многих болевых синдромах, включая дисменорею [430]. Препарат не будет эффективным у всех пациентов, и при назначении парацетамола на длительный период необходимо оценивать индивидуальный ответ.

Нестероидные противовоспалительные средства

Эти препараты обладают противовоспалительным, антипиретическим и анальгетическим действием за счет ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Они имеют периферическое действие, поэтому их применяют при состояниях, обусловленных периферическими или воспалительными механизмами. НПВС широко применяют при тазовой боли, и многие препараты относятся к нерецептурным и, как правило, хорошо переносятся. В литературе не представлено убедительных данных о более высокой эффективности одного НПВС в сравнении с другими в лечении тазовой боли. К настоящему времени разработаны рекомендации по использованию НПВС и селективных ингибиторов ЦОГ-2. Они превосходят парацетамол по числу побочных эффектов, которые включают диспепсию, головную боль и сонливость.

Эффективность НПВС в лечении ХТБ слабо доказана или не изучена, а их применение часто ограничено побочными эффектами. В случае тазовой боли, при которой воспалительный процесс, как считается, имеет важное значение, например дисменореи [431], НПВС превосходят по эффективности плацебо и парацетамол, но чаще вызывают побочные эффекты. Несмотря на частое применение НПВС у пациентов с тазовой болью, обусловленной центральными механизмами, включая эндометриоз [432], в литературе отсутствуют данные по их эффективности.

В клинической практике, если планируется использовать НПВС, их можно попробовать (уделяя внимание мерам предосторожности и противопоказаниям) и проанализировать улучшение функционального состояния и анальгетический эффект. Если он не достигнут или пациенты отказываются от приема из-за побочных эффектов, препараты необходимо отменять.

Нейромодуляторы

Эти препараты представляют собой не просто анальгетики, но их используют для модулирования нейропатической боли или боли центрального генеза. Существует несколько классов часто используемых препаратов с доказанной эффективностью. Они принимаются на постоянной основе и имеют побочные эффекты, которые в ряде случаев ограничивают их применение. В Великобритании Национальный институт здоровья и клинического совершенства (NICE) провел анализ фармакологического лечения нейропатической боли [433]. Хотя не все препараты зарегистрированы для лечения боли, данные литературы свидетельствуют об их эффективности. Информация по лечению ХТБ отсутствует, но опубликованы данные по другим синдромам. В настоящей главе большинство показаний не относятся к тазовой боли. Общим подходом в применении этих препаратов является титрация дозы между эффективностью и побочными эффектами. Цель лечения заключается в улучшении качества жизни, которое лучше всего оценивается по нарушению функционального состояния. Эти препараты часто применяют в комбинации, хотя в литературе нет сравнительных исследований различных препаратов или их комбинированного приема. Кроме того, ряд препаратов также используется для лечения специфических состояний. Ранняя диагностика нейропатической боли с помощью простых опросников позволяет прицельно назначить нейромодуляторы [57].

Антидепрессанты

Трициклические антидепрессанты

Трициклические антидепрессанты (ТЦА) имеют различные механизмы действия, включая блокирование рецепторов к ацетилхолину, ингибирование обратного захвата серотонина и норадреналина и блокирование рецепторов к H1-гистамину. Кроме того, они обладают анксиолитическим действием [434] и их использование часто ограничено побочными эффектами. ТЦА длительное время применяются для купирования боли, и они включены в Кокрейновский обзор [435], результаты которого свидетельствуют об их эффективности в лечении нейропатической боли. Самым часто применяемым препаратом является амитриптилин в дозе 10–75 мг/сут (иногда с повышением до 150 мг/сут). Доза титруется в зависимости от эффекта и нежелательных явлений, и ее можно принимать на ночь [433]. В качестве альтернативы можно использовать нортриптилин и имипрамин.

Другие антидепрессанты

Дулоксетин представляет собой ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина, зарегистрированный для лечения депрессии, стрессового недержания мочи и нейропатической боли. Кроме того, получены достаточно убедительные данные по его эффективности при диабетической нейропатии и фибромиалгии в дозе 60 мг/сут [436]. Побочные эффекты встречаются часто и могут быть причиной отказа от приема.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина являются антидепрессантами с меньшим числом побочных эффектов. Они эффективны при депрессии, но в литературе недостаточно исследований, в которых была бы подтверждена их эффективность при тазовой или нейропатической боли [435–437].

Противосудорожные препараты

Противосудорожные препараты часто используются для лечения нейропатической боли. В литературе опубликованы исследования в общей популяции, но в ряде работ сделан акцент на тазовой боли. В систематических обзорах проводился анализ отдельных препаратов. Они входят в рекомендации NICE по лечению нейропатической боли [433].

В настоящее время растет осведомленность и накапливаются данные о риске зависимости и несоответствующего использования габапентина [438]. Если планируется длительное лечение, необходимо провести формальную оценку эффективности и побочных эффектов (купирование болевого синдрома и качество жизни) для определения наименьшей эффективной дозы.

Карбамазепин долгое время применяется при нейропатической боли. В литературе показана его эффективность [440]. Он хорошо купирует боль, с показателем NNT (число больных, которых необходимо лечить) около 6. Габапентин часто вызывает побочные эффекты, особенно сонливость, головокружение и периферические отеки. При назначении высоких доз следует обратиться к фармакологическому справочнику, и многие врачи, как правило, не превышают дозу 2,4 мг/сут, разделенную на несколько приемов (чаще всего 3 р/сут). В исследовании женщин с ХТБ показано, что габапентин в виде монотерапии или комбинации с амитриптилином превосходит по анальгетическому эффекту монотерапию амитриптилином [441]. Результаты недавно опубликованного пилотного исследования свидетельствуют об эффективности и переносимости габапентина; необходимо провести более крупные исследования, чтобы прийти к окончательным выводам [442].

Прегабалин представляет собой часто используемый нейромодулятор с хорошими показателями эффективности при ряде нейропатических состояний, но NNT варьирует в зависимости от состояния [443]. Требуемая доза составляет от 300 до 600 мг/сут. Кроме того, в систематическом обзоре показано, что доза менее 150 мг/сут, как правило, неэффективна. В обзоре по ХТБ (предстательной железе) представлено всего одно исследование, в котором не выявлено изменений общего показателя шкалы симптомов, несмотря на улучшение отдельных доменов (боль, качество жизни). Высокая частота побочных эффектов требует проведения большего числа исследований [374]. Как и у габапентина, побочные эффекты встречаются достаточно часто и могут быть причиной отказа от приема. Другие противосудорожные препараты редко используются для лечения боли. При нейропатической боли можно применять другие препараты, но правильнее, чтобы их назначали специалисты по купированию боли, обладающие опытом их использования. Показанием к ним является неэффективность стандартных препаратов. Как и все хорошие обезболивающие препараты, они применяются в рамках многопрофильного подхода к лечению боли.

Опиаты

Опиаты широко применяют для лечения хронической неонкологической боли. Появляется все больше данных о том, что роль опиатов в этой группе пациентов ограничена, но они могут быть эффективными у небольшого числа пациентов. При этом убедительно показан вред опиатов, который получил значительную профессиональную, публичную, политическую огласку и широко освещается в прессе.

Больные часто перестают принимать пероральные опиаты из-за побочных эффектов или недостаточного анальгетического эффекта [444]. В литературе накапливаются данные по гиперальгезии, связанной с приемом опиатов, – ситуация, в которой пациенты, принимающие препараты, парадоксально становятся более чувствительными к болевым стимулам [445]. В литературе представлено недостаточно данных по оптимальному методу снижения дозы опиатов с целью прекращения их приема или определения наименьшей эффективной дозы [446].

Опиаты необходимо применять только в комбинации с другими препаратами и после консультации специалиста, обладающего опытом их назначения. Считается, что кроме врача первичного звена в лечении должна принимать участие команда специалистов по купированию боли.

В литературе представлены рекомендации по использованию опиатов в лечении боли с учетом их потенциальных рисков [445]. Кроме того, доступна информация для пациентов в онлайн-режиме [445]. Opioids Aware представляет собой интернет-ресурс для пациентов и врачей, разработанный специалистами по купированию боли Королевского колледжа анестезиологов совместно с Министерством здравоохранения Англии с целью обеспечить более широкое применение опиатов для купирования боли: https://fpm.ac.uk/opioids-aware.

Каннабиноиды

В настоящее время наблюдается повышенный интерес и происходят изменения национальных рекомендаций по использованию каннабиноидов в медицинских целях. В ближайшие годы, вероятно, появятся дополнительные рекомендации и исследования в этой области.

5.3. Хирургическое лечение

5.3.1. Нервная блокада

Нервная блокада для купирования боли обычно проводится специалистами по лечению боли в рамках более широкой программы лечения [449]. Она может играть диагностическую или терапевтическую роль. По этой теме написаны различные руководства, и врачи, проводящие блокады, должны обучаться на соответствующей группе больных, с определенными показаниями, рисками и преимуществами. Многие вмешательства требуют понимания и опыта применения методов визуализации для точного выполнения блокады. В ряде случаев диагностическую блокаду трудно интерпретировать из-за сложных механизмов, которые лежат в основе болезненного состояния или синдрома. Длительная, но ограниченная эффективность делает необходимым использование процедуры с более стойким эффектом (например, радиочастотной стимуляции). В литературе практически нет данных по применению этих методов при хронической неонкологической боли [450].

Невралгия срамного нерва

Инъекции играют две основные роли. Во-первых, введение местного анестетика и стероидных препаратов в зону повреждения нерва обладает терапевтическим действием. Возможным объяснением служит тот факт, что стероиды уменьшают воспаление и отек в зоне раздражения нерва, а также то, что они могут блокировать натриевые каналы и уменьшать афферентацию из поврежденного нерва [451]. Однако этому противоречат результаты исследования, проведенного Labat и соавт. [452]. Кроме того, инъекция имеет диагностическую ценность. К настоящему времени показано, что повреждение срамного нерва может происходить в нескольких локализациях. Дифференциальная блокада срамного нерва позволяет определить зону сдавления срамного нерва [249, 453–460].

Инфильтрация седалищной ости требует использования устройства для стимуляции/определения локализации нервов. При этом необходимо отмечать как двигательные (сокращения ануса), так и сенсорные точки. Анатомические точки можно локализовать при флюороскопии, КТ-наведении или при помощи УЗИ. Последний метод позволяет избежать ионизирующего излучения, а КТ-наведение требует значительного облучения. В настоящее время большинство анестезиологов, проводящих блокаду, возможно, чаще всего используют флюороскопию. При этом инфильтрацию срамного нерва в канале Алькока в основном проводят под КТ-наведением. Кроме инъекций вокруг срамного нерва, можно выполнить специфическую блокаду других тазовых нервов. Другим методом лечения является импульсная радиочастотная стимуляция [461]. В одной публикации показана эффективность импульсного радиочастотного повреждения при невралгии срамного нерва. Учи-

тывая короткий период наблюдения, требуется провести дальнейшие исследования, чтобы точнее определить роль данного метода [462].

5.3.2. Нейромодуляция

Проводить нейромодуляцию при хронической тазовой боли может только соответствующий специалист. Эти методы применяются исключительно в рамках более широкой программы лечения и требуют динамического наблюдения. В литературе накапливается научная база и расширяются возможные методы лечения (стимуляция спинного мозга, крестцового сплетения, дорсального ганглия или периферических нервов). Эти дорогие интервенционные методы показаны при неэффективности других видов лечения. По-прежнему неизвестно место нейромодуляции в лечении тазовой боли. Хотя публикуются результаты небольших серий или пилотных исследований, требуется более глубокое изучение вопроса [463]. Роль нейромодуляции в лечении гиперактивного мочевого пузыря и недержания кала намного лучше изучена, но ее место в лечении боли по-прежнему не определено. В двух систематических обзорах оценивали нейромодуляцию при СХТБ [464, 465]. Авторы обоих обзоров пришли к выводу, что нейромодуляция эффективна в уменьшении выраженности болевого синдрома и улучшении качества жизни у пациентов с СХТБ, однако исследования были низкого качества; кроме того, необходимо получить результаты отдаленного наблюдения.

Чрескожная стимуляция большеберцового нерва

Чрескожная стимуляция большеберцового нерва представляет собой малоинвазивный метод лечения, который можно применять в амбулаторных условиях. В двух систематических обзорах показано, что данный метод эффективен в уменьшении выраженности болевого синдрома у пациентов с СХТБ [464, 465]. В трех рандомизированных исследованиях отмечалось статистически значимое улучшение показателя шкалы боли и качества жизни по данным валидированных опросников. Оценка нежелательных явлений проводилась не во всех исследованиях, но они встречались редко и имели легкую степень, включая временные болевые ощущения на месте аппликации и гематому.

Стимуляция крестцового нерва

Стимуляция крестцового нерва представляет собой инвазивный метод лечения, требующий седации или общей анестезии для имплантации устройства после пробной стимуляции. В систематическом обзоре найдено 10 исследований по стимуляции крестцового нерва при СХТБ, включая ретроспективные серии наблюдений или проспективные когортные исследования. Не опубликовано ни одного рандомизированного исследования. В среднем 69% пациентов выполнена имплантация устройства после пробной стимуляции (52–91%; описано не во всех публикациях). Во всех исследованиях показано уменьшение выраженности болевого синдрома, которое было статистически значимым в пяти публикациях. В двух из трех исследований, в которых оценивали качество жизни, отмечалось статистически значимое улучшение. При этом наблюдались сильные различия в частоте нежелательных явлений, от 0 до 50%. К осложнениям, не требующим ревизии, относятся боль, поломка устройства, раневая инфекция и серома. Частота повторной операции варьировала от 11 до 50%. Показания включали миграцию проводов, системную инфекцию, интратекальную имплантацию, отсутствие эффекта и эрозию. В клинической практике необходимо правильно информировать пациента о необходимости периода пробной стимуляции и, несмотря на возможное уменьшение выраженности симптомов, необходимо его взвесить с клинически значимой частотой осложнений.

Другие методики нейромодуляции

В недавно проведенном систематическом обзоре описаны другие методики нейромодуляции у пациентов с СХТБ [464]. К ним относятся интравагинальная электрическая стимуляция при СХТБ, стимуляция срамного нерва при СХТБ, стимуляция спинного мозга при невралгии срамного нерва, чрескожная стимуляция интерференционными токами при СРК, электрическая акупунктура при дисменорее и электрическая стимуляция/биологическая петля обратной связи и электромагнитная стимуляция у мужчин с СХТБ. Хотя в этих публикациях описано уменьшение выраженного болевого синдрома, следует отметить, что они в основном имели низкое качество, поэтому требуется провести дальнейшие исследования, чтобы можно быть дать убедительные рекомендации.

5.3.3. Операции

Мочепузырный болевой синдром (МБС)

Гидродистензия

Хотя для лечения МБС часто проводят гидродистензию мочевого пузыря, научных доказательств ее эффективности практически нет. Она может быть частью диагностики, но играет ограниченную роль в лечении МБС.

Гидродистензия и ботулотоксин типа А

Ботулотоксин типа А обладает антиноцицептивным действием на афферентные пути мочевого пузыря, уменьшает выраженность симптомов и улучшает уродинамические показатели [466]. В исследовании сравнивали гидродистензию и ее комбинацию с внутрипузырным введением ботулотоксина типа А [467]. У всех пациентов наблюдалось симптоматическое улучшение, но в группе монотерапии через 1 месяц у 70% пациентов вновь появились симптомы, а в группе комбинированного лечения через 3 месяца отмечалось улучшение показателей ВАШ, функциональных и цистометрических параметров. Инъекции ботулотоксина в зону треугольника являются эффективными и имеют длительный эффект, поскольку у 87% больных сохранялась положительная динамика через 3 месяца [468]. Более чем у 50% пациентов сохранялось улучшение через 9 месяцев после первого введения. В случае повторного лечения результаты были сопоставимы. Авторы пришли к выводу, что этот метод безопасен, эффективен и его можно проводить повторно. Нежелательные явления при введении ботулотоксина типа А при интерстициальном цистите/МБС встречаются значительно реже, чем при гиперактивном мочевом пузыре, особенно в отношении объема остаточной мочи и снижения эффективности мочеиспускания [469]. В рандомизированных исследованиях подтверждена эффективность введения ботулотоксина типа А, в том числе при длительном наблюдении [470–474]. В рекомендациях Американской ассоциации урологов введение ботулотоксина рассматривают в качестве уже 4-й линии терапии [475].

Трансуретральная резекция, коагуляция и лазерное лечение

Эндоурологическое разрушение ткани мочевого пузыря проводится с целью удаления изменений уротелия, преимущественно язв Гуннера. С 1970-х гг. описана эффективность резекции и фульгурации в устранении симптомов, с сохранением эффекта, как правило, более 3 лет [476, 477]. Кроме того, трансуретральная лазерная аблация позволяет купировать боль и ургентность на длительное время [478].

Открытое хирургическое лечение МБС

МБС представляет собой доброкачественное состояние, которое не укорачивает жизнь, в связи с чем хирургические вмешательства стоят на последнем месте в алгоритме лечения. В литературе нет данных о том, что оно устраняет боль. Хирургическое лечение рефрактерных форм МБС является последним шансом для пациентов с конечной стадией заболевания. Перед объемными вмешательствами проводится тщательное предоперационное обследование, с акцентом на определении локализации и подтипа заболевания. При рассмотрении хирургического лечения мы рекомендуем направлять пациента в специализированные центры по лечению ХТБ, где оказывается многопрофильная помощь.

Чаще всего применяют четыре метода:

1. Деривация мочи без цистэктомии. Еще в 1967 г. было показано, что аугментация мочевого пузыря без удаления пораженной ткани неэффективна [515]. В литературе практически нет данных о том, что при сохранении патологической ткани у пациентов с МБС наблюдается устранение симптомов [102, 479].
2. Супратригональная цистэктомия с последующей аугментацией мочевого пузыря представляет собой наиболее привлекательный метод с сохранением удержания мочи, особенно у пациентов молодого возраста [480]. Для аугментации треугольника можно использовать различные сегменты кишечника [481–483]. После ортотопического замещения мочевого пузыря опорожнение может быть неполным, вследствие чего требуется периодическая самокатетеризация. В исследовании женщин, перенесших цистэктомию с созданием ортотопического подвздошно-кишечного резервуара, показано купирование болевого синдрома во всех случаях и улучшение сексуальной функции у сексуально активных пациенток [484]. Кроме того, описано наступление беременности после илеоцистопластики с последующим выполнением кесарева сечения через нижний маточный сегмент [485].
3. Субтригональная цистэктомия. Субтригональная резекция имеет потенциал к удалению треугольника как возможной локализации заболевания ценой необходимости реимплантации мочеточников. Патология треугольника описана у 50% пациентов и считается причиной неэффективного лечения при его сохранении [486], особенно у больных с неязвенной формой [487, 488]. Тем не менее в одном из исследований показано, что после супратригональной резекции ни у одного из пациентов не было симптомов по сравнению с 18% больных после субтригональной цистэктомии. Нарушение мочеиспускания чаще всего возникает после тригональной резекции, и пациенты, которым планируется аугментация и в особенности замещение мочевого пузыря, должны быть способны и согласны выполнять самокатетеризацию [489].

4. Цистэктомия с формированием подвздошного кондуита показана при рецидиве боли у пациентов с МБС после аугментации мочевого пузыря или формирования континентного пауча после энтероцистопластики или континентной деривации мочи. В таких случаях рекомендуется выполнять ретубуляризацию ранее использованного сегмента кишки для формирования кондуита [490].

Простатический болевой синдром (ПБС)

В литературе отсутствуют данные по хирургическому лечению пациентов с ХТБ, включая трансуретральное рассечение шейки мочевого пузыря, радикальную трансуретральную резекцию предстательной железы или, в особенности, радикальную простатэктомию. Недавно в крупном китайском рандомизированном исследовании сравнивали комбинацию кругового иссечения крайней плоти и тройной пероральной терапии (ципрофлоксацин, ибупрофен, тамсулозин) с пероральной терапией без операции у пациентов с ПБС (n = 774) [491]. Авторы предположили наличие иммунологического взаимодействия через патогенные антигенпрезентующие клетки в крайней плоти и CD4+ Т-клетки, которые вызывают аутоиммунный ответ в предстательной железе. Результаты показывают улучшение общего показателя шкалы NIH-CPSI и отдельных доменов через 12 недель. Однако, несмотря на крупную когорту, результаты исследования ставятся под сомнение вследствие слабой теоретической основы и потенциально сильного эффекта плацебо, который отсутствовал в контрольной группе. Кроме того, не описано отдаленных результатов. Прежде чем дать рекомендации, необходимо независимо подтвердить полученные данные и наличие стойкого лечебного эффекта.

Тестикулярный болевой синдром

Пациентам с тестикулярной болью можно выполнить микрохирургическую денервацию семенного канатика. При отдаленном наблюдении мужчин с положительным результатом блокады семенного канатика получены хорошие результаты денервации [492, 493].

Хронический анальный и абдоминальный болевой синдром

При хроническом анальном болевом синдроме после операций с использованием аппаратного шва, например геморроидопексии (PPH) или трансанальной резекции прямой кишки (STARR), эффективно иссечение рубцов в области линии степлирования, согласно результатам исследования 21 последовательного пациента. Болевой синдром уменьшился в 85,7% случаев [494]. Эффективность операции выше при раннем иссечении рубцов (до 3–6 месяцев после появления болевого синдрома). Тем не менее показания к висцеролизу для купирования хронической боли после лапаротомии/лапароскопии, проведенных по поводу различной патологии брюшной полости и малого таза, по-прежнему обсуждаются. Висцеролиз повышает риск осложнений, дополнительных вмешательств и расходы на лечение по сравнению с одной лапароскопией [495].

Уретральный болевой синдром

В настоящее время нельзя дать рекомендации по специфическому лечению. Оказание помощи должно быть многопрофильным и мультимодальным [496]. Специфическим методом является лазерная терапия зоны треугольника. В исследовании, в котором сравнивали две формы лазера, получены хорошие результаты, но в нем не использовалась плацебо-терапия [497]. Большинство публикаций по лечению уретрального болевого синдрома подготовлены психологами [164].

Подозрение на спайки брюшной полости

Не достигнуто консенсуса о том, следует ли проводить висцеролиз у гинекологических пациентов с ХТБ и подозрением на спайки для уменьшения боли [498].

Объемные операции при эндометриозе являются затруднительными и по-прежнему остаются противоречивыми, поскольку проводилось как минимум одно рандомизированное исследование, в котором не показано уменьшения боли после раннего удаления обширного эндометриоза по сравнению с диагностической операцией [261, 499]. У пациенток с аденомиозом единственным радикальным методом является гистерэктомия, но в ряде случаев эффективна гормональная терапия и анальгетики (см. раздел 5.2.2).

Невралгия срамного нерва и хирургическое лечение

Стандартным подходом является декомпрессия сдавленного рубцами или поврежденного нерва, которая применима при патологии срамного нерва, аналогично со всеми другими нервами. Существует ряд методов, оптимальный выбор зависит от характера патологии. Самым традиционным доступом является трансглютеальный, но в качестве альтернативы можно использовать промежностный доступ, особенно если повреждение нерва связано с операциями на малом тазу [187, 249,

500–503]. К настоящему времени проводилось только одно проспективное рандомизированное исследование [502]. Его результаты свидетельствуют о том, что при длительности боли < 6 лет улучшение после хирургического лечения наблюдается у 66% пациентов (по сравнению с 40% при длительности боли > 6 лет). Декомпрессия эффективна не во всех случаях. При обсуждении с пациентами хирургического лечения, при условии точного диагноза, они в большинстве случаев соглашаются на операцию, но у многих из них сохраняются симптомы, которые требуют дальнейшего лечения.

Хроническая тазовая боль и синтетические сетки для коррекции пролапса органов малого таза и недержания мочи

Удаление синтетической сетки является сложным вмешательством [504]. В каждом случае требуется индивидуальный подход в зависимости от типа сетки и характера осложнений [505]. Сложность операции часто обусловлена необходимостью удаления плотной рубцовой ткани, хирургической реконструкции уретры и мочевого пузыря и повторным образованием воспаленной слизистой влагалища [506]. Такие операции требуют большого опыта и зачастую проводятся в рамках многопрофильных высокоспециализированных учреждений. Возможные осложнения хирургического удаления сеток включают кровотечение, инфекцию, повреждение соседних органов, а также симптомы нарушенного мочеиспускания, хроническую боль и рецидив стрессового недержания мочи [507].

Хотя удаление сетки представляет технические сложности, в целом оно достаточно эффективно, в том числе при длительном наблюдении и у пациентов с хронической болью [508]. Тем не менее отдаленные последствия удаления сеток могут включать не только хроническую персистирующую боль, но также аутоиммунный ответ и сложные нейропатии в области таза и нижних конечностей [509, 510]. В части случаев для лечения боли эффективен многопрофильный подход [511]. Иногда для коррекции резидуальных симптомов может потребоваться консультация иммунолога, ревматолога или других специалистов, в зависимости от симптомов.

Альтернативные методы коррекции пролапса органов малого таза и недержания мочи зависят от выраженности симптомов. Они включают поведенческую терапию, физиотерапию (при стрессовом недержании мочи и 1–2-й степени пролапса матки и влагалища) и классические хирургические вмешательства. В исследованиях показано, что более чем 70% женщин, направленных на физиотерапию для коррекции стрессового недержания мочи, не требуется хирургического лечения [512]. Таким образом, многие специалисты вначале используют консервативные методы, а при их неэффективности рассматривают вопрос о хирургическом вмешательстве. В настоящее время врачи стали повторно обучаться классическим операциям, которые применялись до появления синтетических сеток, например кольпосуспензии по Берчу и установке аутологичных слингов, а также традиционным методам коррекции пролапса матки и влагалища, включая вагинальную гистерэктомию, крестцово-остистую кольпосуспензию и фасциальную пластику при пролапсе стенок влагалища.

5.4. Резюме по данным литературы и рекомендации: лечение

5.4.1. Лечение простатического болевого синдрома

Резюме по данным литературы	**УД**
Фенотипически направленный подход повышает эффективность лечения	3
Альфа-блокаторы имеют умеренную эффективность в улучшении показателей боли, нарушений мочеиспускания и качества жизни при ПБС	1a
Антибактериальная терапия имеет умеренную эффективность в улучшении показателей боли, нарушений мочеиспускания и качества жизни при ПБС	1a
НПВС имеют умеренную эффективность при ПБС	1a
Фитотерапия эффективна в лечении боли и оказывает общее благоприятное влияние при ПБС	1a
Пентосан полисульфат улучшает показатели общей глобальной оценки и качества жизни при ПБС	1b
В литературе недостаточно данных по эффективности миорелаксантов при ПБС	2b
Прегабалин неэффективен в лечении ПБС	1b
Инъекции ботулотоксина типа А в тазовое дно оказывают слабое влияние при ПБС	2b
Акупунктура превосходит плацебо-терапию в уменьшении выраженности симптомов и улучшении качества жизни	1a
Электростимуляция заднего большеберцового нерва может быть эффективной в лечении ПБС	1b
При краткосрочном наблюдении дистанционная ударно-волновая терапия, возможно, эффективна	1b
В литературе недостаточно данных по эффективности других методов хирургического лечения при ПБС, включая трансуретральную резекцию шейки мочевого пузыря, трансуретральную резекцию предстательной железы или радикальную простатэктомию	3
Когнитивная поведенческая терапия, разработанная для ПБС, позволяет уменьшить боль и улучшить качество жизни	3

Рекомендации	СР
При ПБС показано мультимодальное и фенотипически направленное лечение	Слабая
При длительности симптомов ПБС менее года антибактериальная терапия (хинолоны или тетрациклины) показана пациентам, которые не получали лечения, в течение минимум 6 недель	Сильная
Пациентам с длительностью ПБС менее года рекомендуется назначать α-блокаторы	Сильная
При ПБС показаны высокие дозы пентосана полисульфата	Слабая
При ПБС показана акупунктура	Сильная
При ПБС показаны НПВС, но следует учитывать отдаленные побочные эффекты	Слабая

5.4.2. Лечение мочепузырного болевого синдрома

Резюме по данным литературы	УД
Эффективность длительной терапии кортикостероидами не изучена	3
Получены ограниченные данные по эффективности циметидина при МБС	2b
Амитриптилин эффективен в лечении боли и связанных с ней симптомов при МБС	1b
Пероральный пентосан полисульфат натрия эффективен в лечении боли и связанных с ней симптомов при МБС	1a
Пероральный пентосан полисульфат натрия в комбинации с подкожным введением гепарина эффективен в лечении боли и связанных с ней симптомов при МБС, особенно у пациентов, у которых недостаточно эффективна монотерапия пентосаном полисульфатом натрия	1b
Внутрипузырное введение лидокаина в комбинации с бикарбонатом натрия обладает краткосрочной эффективностью	1b
Ограниченные данные свидетельствуют об эффективности внутрипузырного введения пентосана полисульфата натрия, который обладает синергетическим действием с пероральной терапией	1b
Получены ограниченные данные по эффективности внутрипузырного введения гепарина	3
Внутрипузырное введение хондроитина сульфата эффективно	2b
Получено недостаточно данных по эффективности гидродистензии в качестве метода лечения	3
Комбинация гидродистензии и ботулотоксина типа А превосходит по эффективности одну гидродистензию	1b
При МБС неэффективна внутрипузырная БЦЖ-терапия	1b
При МБС 3С типа эффективна трансуретральная резекция (коагуляция и лазерная)	3
Сакральная нейромодуляция эффективна в лечении МБС	3
Стимуляция срамного нерва превосходит сакральную нейромодуляцию по эффективности при МБС	1b
Избегание некоторых видов продуктов и напитков позволяет уменьшить выраженность симптомов	3
Цистэктомия не всегда эффективна в лечении МБС	3

Рекомендации	СР
Для лечения МБС показана подтип- и фенотип-ориентированная терапия	Сильная
Наряду с пероральной терапией или более инвазивными методами лечения МБС показана мультимодальная поведенческая, физио- или психотерапия	Сильная
Необходимо проводить коррекцию диеты	Слабая
Для лечения МБС показан амитриптилин	Сильная
Для лечения МБС показан пероральный пентосан полисульфат натрия	Сильная
Пероральная терапия пентосаном полисульфатом показана в комбинации с подкожным введением гепарина, особенно при неэффективности монотерапии пентосаном полисульфатом	Слабая
Длительная пероральная терапия кортикостероидами не показана	Сильная
Перед более инвазивными вмешательствами показана внутрипузырная терапия гиалуроновой кислотой или хондроитин сульфатом	Слабая
Перед более инвазивными вмешательствами показана внутрипузырная терапия лидокаином в комбинации с бикарбонатом натрия	Слабая

Перед более инвазивными вмешательствами предлагайте внутрипузырное введение гепарина в виде монотерапии или в рамках комбинированного лечения	Слабая
Гидродистензия мочевого пузыря не показана для лечения МБС	Слабая
При неэффективности внутрипузырных инстилляций показано подслизистое введение ботулотоксина типа А в комбинации с гидродистензией	Сильная
Перед более инвазивными вмешательствами показана нейромодуляция	Слабая
Все аблативные методы являются последним вариантом терапии и должны проводиться хирургами, обладающими опытом в лечении МБС	Сильная
Только при МБС 3С типа показана трансуретральная резекция (или коагуляция, или лазерная хирургия) измененной слизистой мочевого пузыря	Сильная
При неэффективности внутрипузырной терапии показано введение ботулотоксина типа А в стенку мочевого пузыря и зону треугольника	Сильная

5.4.3. Лечение мошоночного болевого синдрома

Резюме по данным литературы	**УД**
При мошоночном болевом синдроме эффективна микрохирургическая денервация семенного канатика	2b
При поствазэктомической боли эффективна вазовазостомия	2b

Рекомендации	**СР**
При консультировании пациентов перед вазэктомией информируйте их о риске появления боли	Сильная
Для снижения риска мошоночной боли рекомендуется выполнять грыжепластику открытым, а не лапароскопическим доступом	Сильная
Если при мошоночной боли эффективна блокада семенного канатика, таким пациентам показана микрохирургическая денервация семенного канатика	Слабая

5.4.4. Лечение уретрального болевого синдрома

Резюме по данным литературы	УД
Отсутствует специфическое лечение уретрального болевого синдрома	4

5.4.5. Лечение гинекологических аспектов хронической тазовой боли

Резюме по данным литературы	УД
При эндометриозе эффективна фармакотерапия и хирургические вмешательства	1b
Психотерапия (когнитивно-поведенческая терапия или поддерживающая психотерапия) позволяет уменьшить выраженность боли и улучшить сексуальную функцию и эмоциональное состояние при синдроме вагинальной и вульварной боли	1b
При всех других гинекологических состояниях (включая дисменорею, акушерские травмы, пролапс тазовых органов, установку синтетических сеток в анамнезе и гинекологические раки) эффективна фармакотерапия	3
При всех других гинекологических состояниях (включая дисменорею, акушерские травмы, пролапс тазовых органов, установку синтетических слингов в анамнезе и гинекологические раки) эффективно хирургическое лечение	2

Рекомендации	**СР**
При хорошо диагностированной патологии показаны такие методы лечения, как гормональная терапия или хирургические вмешательства	Сильная
Для купирования боли при хронических заболеваниях показан многопрофильный подход	Сильная
Всех пациенток, у которых развились осложнения после установки синтетических сеток, необходимо направлять для многопрофильного оказания помощи (включая специалистов по медицине боли и хирургическому лечению)	Сильная

5.4.6. *Лечение аноректального болевого синдрома*

Резюме по данным литературы по функциональной аноректальной боли	УД
Биологическая петля обратной связи является предпочтительным методом лечения хронического анального болевого синдрома	1a
Электрогальваническая стимуляция уступает по эффективности биологической петле обратной связи	1b
При анальной боли эффективно введение ботулинического токсина	1b
При анальной боли эффективна чрескожная электростимуляция большеберцового нерва	3
При анальной боли эффективна сакральная нейромодуляция	3
При интермиттирующем хроническом анальном болевом синдроме эффективны ингаляции сальбутамолом	3

Рекомендации по функциональной аноректальной боли	**СР**
Пациентам с тазовой болью показана биологическая петля обратной связи	Сильная
При хроническом анальном болевом синдроме показано введение ботулинического токсина типа А и электрогальваническая стимуляция	Сильная
При хроническом анальном болевом синдроме показана чрескожная электростимуляция большеберцового нерва	Слабая
При хроническом анальном болевом синдроме показана сакральная нейромодуляция	Слабая
При интермиттирующем хроническом анальном болевом синдроме показаны ингаляции с сальбутамолом	Слабая

5.4.7. *Лечение невралгии срамного нерва*

Резюме по данным литературы	УД
Существуют различные варианты лечения с разным уровнем доказательности	3

Рекомендации	**СР**
Хорошо разработаны рекомендации по лечению нейропатической боли. В таких случаях необходимо использовать стандартные подходы	Сильная

5.4.8. *Лечение сексологических аспектов хронической тазовой боли*

Резюме по данным литературы	УД
Физиотерапия мышц тазового дна позволяет устранить боль и уменьшить сексуальную дисфункцию	2b

Рекомендации	**СР**
Для лечения сексуальной дисфункции пациентам и их партнерам показаны поведенческие стратегии	Слабая
Для улучшения качества жизни и сексуальной функции показана тренировка мышц тазового дна	Слабая

5.4.9. *Лечение психологических аспектов хронической тазовой боли*

Рекомендации	СР
При хронической тазовой боли, сопровождающейся выраженным психологическим дистрессом, показано сфокусированное психологическое лечение	Сильная

5.4.10. *Лечение дисфункции тазового дна*

Резюме по данным литературы	УД
При дисфункции тазового дна эффективна миофасциальная терапия	1b
Биологическая петля обратной связи повышает эффективность миофасциальной терапии	1a

Рекомендации	**СР**
Миофасциальная терапия является первой линией лечения	Слабая
Биологическая петля обратной связи рекомендуется в качестве дополнения к физическим упражнениям пациентам с анальной болью, связанной с гиперактивностью тазового дна	Сильная

5.4.11. Применение опиатов при хронической/неострой урогенитальной боли

Рекомендации	СР
Опиаты следует назначать после многопрофильного обследования и только при неэффективности всех других вариантов лечения	Сильная
Решение о длительном применении опиатной терапии принимается только специально обученным специалистом совместно с другими врачами, включая самого пациента и семейного врача	Сильная
При наличии в анамнезе или подозрении на прием запрещенных препаратов необходимо привлекать психиатра или психолога, занимающихся лечением боли и наркотической зависимости	Сильная

6. Оценка результатов лечения

6.1. Оценка лечения

Для пациентов с хронической висцеральной болью посещение врача имеет важное значение, поскольку они могут задать вопросы, спросить, как проходит процесс лечения, и имеют время, чтобы пообщаться со специалистом, понимающим природу их боли. Первое посещение для оценки эффективности лечения проводится примерно через 6 недель. При внесении изменений определяется дата следующего визита.

6.1.1. Лечение неэффективно

6.1.1.1. Альтернативные варианты лечения

В случаях, когда после начала лечения не наблюдается достаточного эффекта, рекомендуется использовать альтернативные варианты. Вначале необходимо тщательно оценить соблюдение схемы лечения пациентом или специалистом, оказывающим помощь. Спросите пациентов, принимают ли они препараты по инструкции, имеются ли какие-либо побочные эффекты или изменение боли и функций. В ряде случаев помогает коррекция препарата или схемы дозирования. Другим важным моментом является изучение протоколов других специалистов, например физиотерапевта и психолога. Если лечение продолжено до конца, какое мнение у терапевта о наблюдаемых изменениях? В случаях, когда пациенты отказываются от лечения, необходимо спросить их о причинах. Проверьте, понимает ли пациент идею лечения, от которого он преждевременно отказывается.

6.1.1.2. Направление на следующий этап оказания помощи

Если пациенты и врачи приходят к выводу, что ни один из методов лечения не приносит необходимого эффекта, необходимо направить больного на следующий этап оказания помощи. К сожалению, терминология, используемая для описания природы и уровня специализации центров, предоставляющих специализированную помощь пациентам с висцеральной болью, не стандартизирована и отличается в разных странах. Такая ситуация не способствует раннему направлению пациентов. Рекомендуется консультировать больных в клиниках, в которых созданы многопрофильные команды, специализирующиеся на лечении тазовой боли. В таких центрах проводится анализ проведенных мероприятий и по возможности оказывается специализированная помощь.

6.1.1.3. Самолечение и совместное лечение

Пациентам, у которых развивается ХТБ, при которой отсутствует специфическое лечение, приходится жить с болью. Им необходимо купировать боль, что подразумевает, что они должны справляться с влиянием боли на повседневную активность во всех аспектах жизни. В ряде случаев эффективны программы самопомощи. Кроме того, положительное влияние оказывает совместное оказание помощи, при котором специалист поддерживает стратегии самолечения. Вместе со специалистом пациент может оптимизировать и использовать стратегию лечения.

6.1.2. Лечение было эффективным

В случаях, когда лечение было эффективным, врач может уделить внимание профилактике рецидива. Если у пациента повторно появляется такая же боль, терапию можно начинать на ранней стадии с использованием стратегии самолечения, которую он узнал во время предыдущего курса. Это позволяет профилактировать рецидив синдрома тазовой боли.

7. Литература (представлена в конце издания)

8. Конфликт интересов

Все члены рабочей группы ЕАУ по недержанию мочи предоставили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация доступна на сайте Европейской ассоциации урологов: http://www.uroweb.org/guidelines/. Данные рекомендации были созданы при финансовой поддержке ЕАУ. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. ЕАУ – некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций ЕАУ не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.

9. Информация по цитированию

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

Ссылка на полную версию рекомендаций оформляется следующим образом:
EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress, Amsterdam, the Netherlands, 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.

Если требуется издатель и/или местоположение:
EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/

Ссылки на отдельные рекомендации оформляются следующим образом:
Имена авторов. Название источника. Тип публикации. ISBN. Издатель и его местоположение, год.

Клинические рекомендации по трансплантации почки

A. Breda (председатель), K. Budde, A. Figueiredo, E. Lledó García, J. Olsburgh (вице-председатель), H. Regele

Помощники в написании рекомендаций:
R. Boissier, C. Fraser Taylor, V. Hevia, O. Rodríguez Faba, R.H. Zakri

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: Н.К. Гаджиев

© Европейская ассоциация урологов, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ 4

1.1. Цели и задачи 4

1.2. Состав рабочей группы 4

1.3. Доступные публикации 4

1.4. История публикаций и резюме по изменениям 4

1.4.1. История публикаций 4

2. МЕТОДЫ 4

2.1. Введение 4

2.2. Рецензирование и будущие цели 5

3. РЕКОМЕНДАЦИИ 5

3.1. Забор и трансплантация почки 5

3.1.1. Нефрэктомия у живого донора 5

3.1.2. Консервация органа 6

3.1.2.1. Растворы для хранения почки и холодовая консервация 7

3.1.2.2. Длительность сохранения органа 7

3.1.2.3. Методы консервации донорской почки: статическая и динамическая консервация 7

3.1.3. Биопсия донорской почки 9

3.1.3.1. Трансплантационная биопсия 10

3.1.3.1.1. Введение и прогностическое значение 10

3.1.3.2. Тип биопсии и размер биоптата 11

3.1.3.3. Резюме по данным литературы и рекомендации 11

3.1.3.4. Имплантационная биопсия 12

3.1.4. Пересадка почки от живого донора или трупной почки 12

3.1.4.1. Анестезиологические и периоперационные аспекты 12

3.1.4.2. Предоперационный гемодиализ 12

3.1.4.3. Трансплантация у пациентов, принимающих дезагрегантные препараты и антикоагулянты 12

3.1.4.4. Какие мероприятия необходимо проводить для профилактики венозных тромбозов, включая тромбоз глубоких вен, во время и после трансплантации почки? 13

3.1.4.5. Необходимо ли проводить периоперационную антибактериальную терапию при трансплантации почки? 13

3.1.4.6. Необходимо ли использовать специфические режимы инфузионной терапии при трансплантации почки и измерять центральное венозное давление у реципиентов? 14

3.1.4.7. Необходимо ли использовать дофаминергические препараты, фуросемид или маннитол при трансплантации почки? 14

3.1.5. Хирургический доступ при первой, второй, третьей и последующих трансплантациях 15

3.1.5.1. Трансплантация одной почки от живого донора и трупной почки 15

3.1.5.2. Трансплантация двух почек 18

3.1.5.3. Имплантация мочеточника при нормальной анатомии мочевыводящей системы 18

3.1.5.4. Трансплантация/имплантация мочеточников после реконструктивных операций на органах мочеполовой системы 19
3.1.6. Осложнения у донора 20
3.1.6.1. Отдаленные осложнения 20
3.1.7. Осложнения у реципиента 21
3.1.7.1. Общие осложнения 21
3.1.7.2. Кровотечение 21
3.1.7.3. Тромбоз почечной артерии 21
3.1.7.4. Тромбоз почечной вены 22
3.1.7.5. Стеноз почечной артерии трансплантата 22
3.1.7.6. Артериовенозные фистулы и псевдоаневризмы после биопсии почки 23
3.1.7.7. Лимфоцеле 23
3.1.7.8. Экстравазация 23
3.1.7.9. Стриктура мочеточника 24
3.1.7.10. Гематурия 25
3.1.7.11. Рефлюкс и острый пиелонефрит 25
3.1.7.12. Камни почки 25
3.1.7.13. Раневая инфекция 26
3.1.7.14. Послеоперационная грыжа 26
3.1.8. Урологические злокачественные новообразования и трансплантация почки 26
3.1.8.1. Злокачественные новообразования перед трансплантацией почки 26
3.1.8.1.1. У реципиента 26
3.1.8.1.2. У потенциального донора почки 27
3.1.8.2. Злокачественные новообразования после трансплантации почки 27
3.1.9. Совместимость донора и реципиента 28
3.1.10. Иммуносупрессивная терапия после трансплантации почки 29
3.1.10.1. Ингибиторы кальциневрина 30
3.1.10.2. Микофенолаты 31
3.1.10.3. Азатиоприн 32
3.1.10.4. Кортикостероидные препараты 33
3.1.10.5. Ингибиторы мишени рапамицина у млекопитающих 33
3.1.10.6. Индукционная терапия антителами к рецепторам интерлейкина-2 35
3.1.10.7. Индукционная терапия для элиминации Т-лимфоцитов 35
3.1.10.8. Белатацепт 35
3.1.11. Иммунологические осложнения 36
3.1.11.1. Молниеносная реакция отторжения трансплантата 37
3.1.11.2. Лечение острого клеточного отторжения 37
3.1.11.3. Лечение острого гуморального отторжения трансплантата 38
3.1.12. Наблюдение после трансплантации 38
3.1.12.1. Хроническая дисфункция аллотрансплантата/интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия 39
4. ЛИТЕРАТУРА (представлена в конце издания) 40
5. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ 40
6. ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ 40

1. Введение

1.1. Цели и задачи

Группа специалистов по трансплантации почки Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) разработала настоящие клинические рекомендации для представления обзорной информации по медицинским и техническим аспектам, связанным с трансплантацией почки. Необходимо подчеркнуть, что клинические рекомендации включают наиболее качественные данные, доступные в настоящее время экспертам. Однако следование рекомендациям не всегда приведет к оптимальному результату. Клинические рекомендации никогда не заменят клинический опыт при определении тактики лечения конкретного пациента, а скорее помогут направить ее с учетом персональных данных и предпочтений/конкретной ситуации больного. Рекомендации не являются обязательными для соблюдения и не рассматриваются как юридический стандарт оказания помощи.

1.2. Состав рабочей группы

Международная многопрофильная группа экспертов ЕАУ по составлению рекомендаций включает урологов, нефролога и морфолога. Все эксперты, которые принимали участие в создании документа, направили заявление о возможном конфликте интересов, которое можно посмотреть на сайте ЕАУ: http://www.uroweb.org/guideline/renal-transplantation/.

1.3. Доступные публикации

Доступны краткие рекомендации как в печатном виде, так и в различных версиях для мобильных устройств на базе iOS и Android. Это сокращенные версии, которые требуют обращения к полному тексту рекомендаций.
Все документы доступны на сайте ЕАУ: http://www.uroweb.org/guideline/renal-transplantation/.

1.4. История публикаций и резюме по изменениям

1.4.1. История публикаций

ЕАУ впервые опубликовала рекомендации по трансплантации почки в 2003 г. В 2004 и 2009 гг. вышли обновления рекомендаций. В 2017 г. опубликовано значительное обновление рекомендаций 2009 г. Настоящие рекомендации представляют собой полное обновление рекомендаций 2017 г. В следующие несколько лет в рекомендации будут включены новые главы, посвященные этическим вопросам трансплантации почки, а также проблеме злокачественных новообразований после трансплантации.

2. Методы

2.1. Введение

В клинических рекомендациях 2019 г. по трансплантации почки посредством структурированного литературного поиска найдены, сопоставлены и оценены новые и клинически значимые данные. Рабочая группа провела обширный поиск литературы, охватывающий разделы рекомендаций 3.1.3, 3.1.9, 3.1.10 и 3.1.11. Поиск проводился за период с 1 января 2008 г. по 31 мая 2018 г. Всего были найдены 2833 публикаций, которые оценивали по клинической значимости. Кроме того, выполнен поиск, касающийся вопросов разделов 3.1.1–3.1.7, за период с 1 января 2016 г. по 31 мая 2019 г. Более короткий диапазон поиска связан с тем, что эти разделы были обновлены в 2017 г. Поиск был ограничен только исследованиями на английском языке и проводился в базе данных Medline, EMBASE и библиотеке Кокрейн. Подробная поисковая стратегия опубликована по адресу: http://www.uroweb.org/guideline/renal-transplantation/.
Для каждой рекомендации в онлайн-режиме заполняется форма для определения силы с учетом ряда основных элементов, на основании модифицированной методологии GRADE [1, 2]. Сила рекомендаций определяется с учетом следующих основных элементов:

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

Эти основные элементы стали основой, которую рабочая группа использует для определения силы каждой рекомендации. Она в свою очередь описана терминами «сильная» или «слабая» [4]. Сила каждой рекомендации определяется балансом между желательными и нежелательными последствиями альтернативных стратегий, качеством данных (включая точность критериев) и природой и вариабельностью ценностей и предпочтений пациентов. С целью консультирования таблицы опубликованы онлайн.

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

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

2.2. Рецензирование и будущие цели

Перед публикацией в 2017 г. было выполнено независимое рецензирование рекомендаций.

В обновление рекомендаций 2020 г. будут включены результаты проводимых в настоящее время литературных обзоров. В настоящее время проводятся следующие обзоры:

1) какое оптимальное лечение симптомной инфравезикальной обструкции, связанной с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, у пациентов после трансплантации почки;
2) эффективнее ли хирургическое лечение пациентов с камнями в трансплантируемой почке, чем дистанционная литотрипсия?

3. Рекомендации

3.1. Забор и трансплантация почки

3.1.1. Нефрэктомия у живого донора

В рамках установленных программ трансплантации почки предпочтительным для нефрэктомии у живого донора является эндоскопический (лапароскопический) доступ [5]. Однако открытая нефрэктомия, выполненная через мини-доступ, по-прежнему рассматривается в качестве приемлемой альтернативы, несмотря на большую выраженность болевого синдрома в послеоперационном периоде [6].

Эндоскопическая нефрэктомия у живого донора включает:

- трансперитонеальную лапароскопию в том числе с ручной ассистенцией;
- ретроперитонеоскопию в том числе с ручной ассистенцией;
- однопортовую лапароскопию (LESS);
- транслюминальные вмешательства через естественные отверстия (NOTES);
- лап-эндоскопическую однопортовую хирургию и робот-ассистированный трансперитонеальный или ретроперитонеальный доступ.

В литературе имеются убедительные данные в пользу лапароскопической нефрэктомии у живого донора, включая ряд систематических обзоров и метаанализов, в которых сравнивали безопасность и эффективность лапароскопической и открытой нефрэктомии. Лапароскопическая нефрэктомия у живого донора дает сопоставимые показатели функции и отторжения трансплантата, осложнений, выживаемости пациентов и трансплантата. При этом анестезиологические требования, интенсивность боли, длительность госпитализации и время до возвращения к нормальной активности после лапароскопической нефрэктомии статистически значимо ниже [7–10].

Стандартная лапароскопическая нефрэктомия у живого донора проводится через 5- и 12-миллиметровые порты, но ее также можно выполнить через 3- или 3,5-миллиметровые порты [11]. Согласно результатам недавно проведенного метаанализа, при лапароскопической нефрэктомии с ручным ассистированием у живого донора меньше время операции и тепловой ишемии при сопоставимой безопасности и общих результатах [12]. По данным одного из систематических обзоров, лапароскопическую нефрэктомию у живого донора также можно выполнить посредством робот-ассистированного доступа с аналогичными результатами [13]. При этом следует отметить небольшое число выполненных операций, а результаты недавно опубликованного исследования указывают на более высокую частоту осложнений [14].

Лапароскопическая однопортовая нефрэктомия позволяет хирургу работать через один разрез (обычно в области пупка) с помощью многоканального порта. Для удаления почки можно расширить данный разрез или выполнить новый. В ряде ретроспективных и не менее чем в трех проспективных рандомизированных исследованиях показаны эквивалентные показатели безопасности и эффективности с тенденцией к менее выраженному болевому синдрому и лучшим косме-

тическим результатам [15, 16]. Однако данная методика технически сложнее по сравнению с классической лапароскопией, и ее роль до конца не изучена.

Трансвагинальная нефрэктомия (NOTES) позволяет избежать выполнения разреза на брюшной стенке для извлечения почки с целью минимизации рубцевания и боли. Первые публикации свидетельствуют о ее безопасности, однако опыт применения в значительной степени ограничен [17].

Считается, что правосторонняя лапароскопическая нефрэктомия у живого донора технически сложнее и дает более низкие результаты, однако, по данным крупных ретроспективных исследований, систематических обзоров и метаанализов, как лево-, так и правосторонняя нефрэктомии могут быть выполнены с сопоставимыми показателями безопасности и эффективности [18, 19].

Лапароскопическая нефрэктомия у живого донора привлекла внимание к техническим проблемам различных устройств, используемых для контроля над воротами почки, включая эндоскопические степлеры, стандартные клипсы и клипсы с замком [18]. Хотя в литературе отсутствуют данные о превосходстве одного способа контроля над почечной артерией над другим [20–22], тем не менее Федеральная служба США по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) и производители клипс с замком выпустили документ, согласно которому запрещается использовать данный вид клипс для пересечения артерии во время лапароскопической нефрэктомии у живого донора.

Резюме по данным литературы	**УД**
Лапароскопическая нефрэктомия у живого донора дает сопоставимые показатели функции и отторжения трансплантата, осложнений, выживаемости пациентов и трансплантата	1a
Лапароскопическая нефрэктомия имеет преимущества по анестезиологическим требованиям, интенсивности боли, длительности госпитализации и времени до возвращения к нормальной активности	1a

Рекомендации	**СР**
Лапароскопическая/ретроперитонеоскопическая нефрэктомия с или без ручного ассистирования являются предпочтительными методами забора почки у живого донора	Сильная
Открытую нефрэктомию у живого донора следует выполнять в центрах, в которых не проводятся лапароскопические операции	Сильная
Однопортовая робот-ассистированная лапароскопия и транслюминальные вмешательства для нефрэктомии у живого донора необходимо проводить только в высокоспециализированных центрах	Сильная

3.1.2. Консервация органа

При трансплантации почки, удаленной после прекращения сердечной деятельности, тепловая ишемия приводит к менее благоприятным результатам. Параметры гемодинамики донора (систолическое давление, сатурация кислорода и шоковый индекс: частота сердечных сокращений, разделенная на систолическое артериальное давление) являются прогностическими факторами отсроченной функции и утраты трансплантата. Эти результаты требуют валидации [23]. Длительность тепловой ишемии при заборе почки после прекращения сердечной деятельности связана с повышенным риском утраты трансплантата. Общая пятилетняя частота утраты трансплантата (включая первичное нефункционирование трансплантата (ПНТ)) связана с более длительным временем тепловой ишемии при асистолии [24]. Время извлечения почки (от пережатия аорты и до помещения почки в лед) является важным фактором риска отсроченной функции трансплантата. Частота отсроченной функции трансплантата составляет 27,8% при времени до 60 минут и 60% при времени извлечения до 120 минут [25].

В ретроспективном исследовании, включавшем 64 024 трансплантации почки от живых доноров, показано, что время холодовой ишемии, несовместимость по человеческому лейкоцитарному антигену (HLA), возраст донора, панелированные реактивные антитела, сахарный диабет у реципиента, индекс массы тела донора и реципиента, расовая принадлежность и пол реципиента, правосторонняя нефрэктомия, открытая нефрэктомия, проведение диализа, несовместимость по АВО-антигенам и ранее проводимая трансплантация являются независимыми прогностическими факторами отсроченной функции трансплантата [26]. Пятилетние показатели выживаемости трансплантата после пересадки от живого донора при отсроченной функции статистически значимо ниже, чем у пациентов с нормальным функционированием трансплантата. Отсроченная функция повышает риск утраты трансплантата более чем в два раза [26].

3.1.2.1. Растворы для хранения почки и холодовая консервация

Описано два основных источника повреждения трансплантата: ишемия (тепловая и холодовая) и реперфузионное повреждение. Цели современных растворов для консервации почки включают: контроль над клеточным отеком во время гипотермической ишемии; поддержание внутри- и внеклеточного электролитного градиента во время ишемии; компенсацию ацидоза; восполнение энергетического запаса и минимизацию реперфузионного повреждения. К настоящему времени не достигнуто консенсуса по тому, какой из механизмов имеет наиболее важное значение для постишемической функции трансплантата [27]. Ни один из растворов не сочетает в себе все механизмы. Ранее широко применялся раствор Euro-Collins, но в настоящее время он больше не рекомендуется.

Раствор Висконсинского университета (University of Wisconsin, или UW) и гистидин-триптофан-кетоглутарат (histidine-tryptophan-ketoglutarate, или HTK) обладают сопоставимой эффективностью и являются стандартом для комбинированной трансплантации или пересадки одной почки. Характеристики HTK включают низкую вязкость, низкое содержание калия и низкую стоимость. Раствор UW стал стандартом для статической консервации при пересадке печени, почки, поджелудочной железы и кишечника [28]. По данным большинства исследований, растворы UW, HTK и Celsior дают сопоставимые показатели, однако в последних публикациях и при анализе реестров выявлены некоторые различия [29, 30]. Гипертонический цитратный раствор Маршалла (MHCS) также подходит для консервации почки перед трансплантацией [31]. В экспериментальных исследованиях по консервации почки растворы HTK и UW позволяли лучше сохранять структуру эндотелия и буферную функцию pH во время тепловой ишемии по сравнению с растворами MHCS и Celsior, особенно при заборе почки после остановки сердечной деятельности [32]. Результаты метаанализа рандомизированных исследований, в которых сравнивали раствор UW с Celsior и MHSC при стандартном заборе трупной почки, свидетельствуют об эквивалентности данных растворов [33], хотя экономический анализ не проводился.

При заборе почки у живого донора, когда планируется немедленная пересадка, достаточно перфузии раствором кристаллоидов. При заборе почки после остановки сердечной деятельности, особенно в случае «маргинального» донорства, в связи с продолжительным временем тепловой ишемии требуются специальные мероприятия для снижения риска полной потери или отсроченной функции трансплантата. Более чем 60% пересаженных почек в настоящее время забирают по расширенным критериям донорства (любой донор старше 65 лет и/или донор старше 55 лет при наличии одного из следующих критериев: острая почечная дисфункция, инсульт или артериальная гипертензия) [34].

Резюме по данным литературы	**УД**
Растворы UW и HTK обладают одинаковой эффективностью и являются стандартом для комбинированной трансплантации или пересадки одной почки	1b
В метаанализе рандомизированных исследований показано, что растворы UW и Celsior эквивалентны при заборе трупной почки по стандартным критериям	1a

Рекомендации	**СР**
Для консервации почки необходимо использовать раствор UW или HTK	Сильная
Растворы Celsior и MHCS можно использовать для консервации, если недоступны растворы UW или HTK	Сильная

3.1.2.2. Длительность сохранения органа

Время холодовой ишемии должно быть минимальным. При заборе почки по расширенным критериям донорства после смерти головного мозга и остановки сердечной деятельности трансплантат более чувствителен к ишемии, чем в случае забора почки по стандартным критериям. В идеале почки от доноров со смертью головного мозга необходимо трансплантировать в течение 18–21 часа; в течение 18 часов холодовой ишемии отсутствуют статистически значимые различия в выживании трансплантата [33, 35]. При заборе почки после остановки сердечной деятельности в идеале необходимо проводить трансплантацию в течение 12 часов [36], а при заборе по расширенным критериям донорства – в течение 12–15 часов [37, 38].

3.1.2.3. Методы консервации донорской почки: статическая и динамическая консервация

Вне зависимости от используемого метода важнейшее значение имеет низкая температура. Использование холодовой консервации в качестве возможности для фармакологической или генной терапии может, с научной точки зрения, улучшить ближайшие и отдаленные показатели выживаемости трансплантата [39]. Охлаждение снижает метаболическую активность в биологических тканях

и минимизирует продолжающиеся клеточные процессы, которые приводят к снижению уровня аденозинтрифосфорной кислоты и накоплению продуктов метаболизма. Реперфузия оксигенированной кровью вызывает ишемическое и реперфузионное повреждение. Гипотермическая перфузия не обеспечивает нормальный метаболизм клеток и не предотвращает снижения энергетических запасов [40], однако позволяет избежать неблагоприятных эффектов простого охлаждения, особенно в случае длительного времени тепловой ишемии при заборе почки после остановки сердечной деятельности у неконтролируемого донора. Результаты двух метаанализов свидетельствуют о том, что гипотермическая аппаратная перфузия снижает риск отсроченной функции трансплантата по сравнению со статистической консервацией [41, 42]. Показатели ПНТ изучены в меньшей степени, но в метаанализе, включавшем только исследования высокого качества, показано снижение частоты ПНТ при использовании гипотермической аппаратной перфузии [42].

Рост потребности в донорских органах привел к более частому использованию трансплантатов более высокого риска. Трансплантаты, изъятые от доноров с остановкой сердечной деятельности или по расширенным критериям донорства, особенно чувствительны к повреждению при консервации с более высоким риском неблагоприятных исходов [43, 44].

Динамическая консервация, в отличие от статистической, обеспечивает оптимальную функцию трансплантата, позволяет оценить его сохранность и провести активное восстановление. В настоящее время в качестве возможных инструментов сохранения «уязвимых» трансплантатов развивается *ex vivo* аппаратная перфузия и *in situ* регионарная перфузия у донора. Доклинические результаты обусловливают необходимость исследований динамической консервации органов с различными режимами (непрерывная, предимплантационная) и температурой (гипо-, суб- и нормотермическая) [40].
Описано несколько методов консервации донорской почки.

- Первичная перфузия холодным консервационным раствором с последующим помещением органа в лед. Ограничения статистической холодовой консервации «маргинальных» органов, включая почки, изъятые по расширенным критериям донорства, привели к более частому использованию динамических методов.
- В клиническую практику внедрены современные стратегии динамической консервации. Различные методы включают гипотермическую аппаратную консервацию, гипотермическую регионарную аппаратную консервацию, нормотермическую аппаратную консервацию, нормотермическую регионарную аппаратную консервацию, субнормотермическую аппаратную консервацию и субнормотермическую регионарную аппаратную консервацию [40].
- Гипотермическая аппаратная консервация в непрерывном и пульс-режиме эффективна при изъятии органов у «маргинальных» доноров как в виде самостоятельного метода, так и после периода простой холодовой консервации (при доставке «маргинальных» почек) [45].
- В ряде исследований показано, что во избежание повреждения при гипотермической динамической консервации необходимо контролировать давление, а не поток жидкости, с использованием низкого давления. Перфузионный раствор должен качественно отличаться от раствора для холодовой консервации [30].
- Неоксигенированная гипотермическая аппаратная перфузия почки при низком перфузионном давлении (20–30 мм рт. ст.) снижает риск отсроченной функции трансплантата [41]. В наиболее крупном рандомизированном исследовании, в котором сравнивали простую холодовую консервацию и гипотермическую аппаратную перфузию при заборе трупной почки, показано снижение риска отсроченной функции трансплантата и преимущество в выживаемости, более выраженное при заборе почек по расширенным критериям донорства [46]. Гипотермическая аппаратная перфузия почек, изъятых у асистолических доноров III типа, позволяет снизить риск отсроченной функции трансплантата и не влияет на его выживаемость [43].
- Гипотермическая аппаратная перфузия снижает риск отсроченной функции трансплантата при изъятии почки по стандартным критериям после смерти головного мозга вне зависимости от времени холодовой ишемии [47].
- Увеличение сосудистого сопротивления и высокая концентрация маркеров повреждения в перфузате являются факторами риска отсроченной функции трансплантата, однако это не является причиной для отказа от трансплантации. Параметры перфузии позволяют оценить сохранность трансплантата при изъятии почки после остановки сердечной деятельности у неконтролируемого донора, особенно при высоком уровне креатинина у донора [48]. Необходимо провести исследования, чтобы определить достоверные прогностические факторы сохранности трансплантата при проведении аппаратной перфузии [33]. Параметры перфузии (почечный кровоток и сосудистое сопротивление) имеют низкую прогностическую ценность, и их нельзя использовать в качестве единственного критерия оценки

сохранности трансплантата [49].

- Оксигенация во время гипотермической аппаратной перфузии эффективна и улучшает раннюю функцию трансплантата [50]. Влияние оксигенированной гипотермической аппаратной перфузии изучалось в двух рандомизированных исследованиях, проведенных консорциумом по сохранению органов в Европе (COPE) и включавших изъятие почек у асистолических доноров III типа и по расширенным критериям донорства [40].
- В экспериментальных моделях показано, что короткий период нормотермической аппаратной перфузии непосредственно перед имплантацией улучшает функцию трансплантата, позволяет восполнить запасы АТФ и уменьшить повреждение [51, 52].
- В настоящее время активно проводятся исследования консервации почек при продолжительной тепловой ишемии (асистолические доноры I и II типов) с использованием нормотермической экстракорпоральной аппаратной перфузии *in situ* с оксигенацией и элиминацией лейкоцитов перед пересадкой [53]. Перенос кислорода обеспечивается за счет крови, не содержащей лейкоцитов. Потенциальные преимущества данной техники консервации заключаются в снижении ишемического и реперфузионного повреждения, а также возможности оценки жизнеспособности трансплантата.
- К настоящему времени проводится всего одно рандомизированное исследование по предимплантационной нормотермической аппаратной перфузии с использованием оксигенированного нормотермического перфузионного раствора на основе крови (http://www.isrctn.com/ISRCTN15821205). Во время нормотермической аппаратной перфузии для оценки функции трансплантата проводится макроскопическая оценка перфузии, почечного кровотока и выделения мочи [54].
- В условиях эксперимента непрерывная субнормотермическая аппаратная перфузия и контролируемый подогрев с оксигенацией улучшают клиренс креатинина и позволяют лучше сохранить структурную целостность по сравнению с непрерывной гипотермической аппаратной перфузией [55].

Резюме по данным литературы	**УД**
В метаанализе рандомизированных исследований показан более низкий риск отсроченной функции трансплантата при использовании гипотермической аппаратной перфузии по сравнению с холодовой консервацией трупной почки	1a
При проведении гипотермической динамической консервации необходимо контролировать давление, а не поток жидкости. Для предотвращения повреждения трансплантата требуется низкое давление	2a
Параметры перфузии (почечный кровоток и сосудистое сопротивление) имеют низкую прогностическую ценность, и их нельзя использовать в качестве единственного критерия оценки сохранности трансплантата	2b

Рекомендации	**СР**
Необходимо минимизировать время ишемии	Сильная
Для снижения риска отсроченной функции трансплантата необходимо использовать гипотермическую аппаратную перфузию трупной почки (при доступности)	Сильная
При заборе трупной почки по стандартным критериям донорства можно использовать гипотермическую аппаратную перфузию	Сильная
При гипотермической аппаратной перфузии необходимо использовать низкое давление	Сильная
Гипотермическая аппаратная перфузия должна проводиться в непрерывном режиме под контролем давления, а не потока жидкости	Сильная
Не следует отказываться от трансплантации почки только на основании повышенного сопротивления и высокой концентрации маркеров перфузионного повреждения при проведении гипотермической аппаратной перфузии	Слабая

3.1.3. Биопсия донорской почки

Биопсия донорской почки проводится с различными целями, включая:

- гистологическую оценку качества органа перед трансплантацией (часто носит название трансплантационной биопсии);
- гистологический анализ очаговых изменений, особенно при подозрении на опухоль;
- выявление изменений в донорской почке с целью последующего сравнения с результатами биопсии после трансплантации (носит название исходной, «нулевой» или имплантационной биопсии).

3.1.3.1. Трансплантационная биопсия

3.1.3.1.1. Введение и прогностическое значение

Трансплантационная биопсия применяется для выявления изменений в трупной почке, чтобы определить, подходит ли орган для трансплантации. Данная биопсия чаще всего проводится при подозрении на хроническое повреждение почки (при изъятии по расширенным критериям донорства) [56].

В Европе редко отказываются от трансплантации после получения результатов гистологического исследования, поскольку трансплантационная биопсия не проводится на регулярной основе для отбора почек в системе Eurotransplant [56]. Однако учитывая, что результаты биопсии являются самой частой причиной для отказа от трансплантации в США [57–59], в различных исследованиях оценивалось ее прогностическое значение. В недавно опубликованном систематическом обзоре публикаций, посвященных трансплантационной биопсии, показана нехватка проспективных исследований и значительные различия в типе оцениваемых изменений, их градации, критериях посттрансплантационных исходов и используемых статистических методах [60]. По этой причине опубликованные данные свидетельствуют о том, что использование трансплантационной биопсии для отбора донорских почек может иметь ряд важных ограничений, включая следующие [56, 60, 61]:

- *Отсутствует убедительная связь между гистологическими изменениями, выявленными при биопсии, и посттрансплантационными результатами.*

Концепция трансплантационной биопсии у пожилых доноров предложена в исследовании Gaber и соавт. в 1995 г. Согласно результатам, при наличии > 20% склерозированных клубочков в трансплантате показатели у реципиентов были статистически значимо ниже [62]. Однако в последующих работах получены крайне противоречивые результаты, вследствие чего нельзя сделать вывод о том, что гломерулосклероз является независимым прогностическим фактором функции трансплантата [60]. Аналогичные различия наблюдались также и для других важных изменений, включая повреждение артерий, интерстициальный фиброз и тубулярную атрофию; в некоторых исследованиях показано прогностическое значение каждого из показателей, но в других получены противоположные результаты [60].

- *Не достигнуто консенсуса по прогностически важным изменениям и их градации.*

К настоящему времени не разработаны специфические системы оценки донорских почек. Оценка изменений при трансплантационной биопсии преимущественно основана на критериях Banff для посттрансплантационного морфологического исследования, которые были одобрены на согласительной конференции в Банфе в 2007 г. [63].

Предпринято много попыток для использования полуколичественных балльных шкал для выражения общей степени повреждения ткани при исследовании биоптатов донорской почки. Шкалы преимущественно основаны на простом добавлении шкалы Banff для отдельных изменений, чаще всего гломерулосклероза, гиалиноза артерий, фиброза интимы артерий, интерстициального фиброза и тубулярной атрофии, и редко включают клинические параметры, например возраст донора [64], уровень креатинина и наличие артериальной гипертензии [65].

Лишь несколько гистологических шкал основаны на модельном анализе [64–68]. Только в индексе Maryland Aggregate Pathology Index [68] и шкале Leuven donor risk score [64] конечной точкой является утрата трансплантата, и они прошли независимую валидацию в другой когорте. В других исследованиях для расчета гистологических моделей использовались суррогатные клинические конечные точки, например отсроченная функция трансплантата [66] и расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) через 3 месяца [67]. Кроме того, другие модели не были валидированы в независимых когортах. Различия в ценности каждого компонента при составлении показателя и различные конечные точки могут обусловливать противоречивые данные литературы [56, 60, 61].

- *Из-за временных ограничений при трансплантационной биопсии чаще проводится исследование замороженных срезов дежурным патоморфологом, что может влиять на диагностическую точность полученных данных.*

Это может оказывать значительное влияние на результаты, поскольку при исследовании замороженных срезов имеются артефакты, которые не позволяют выявить и оценить важные изменения, включая гиалиноз артериол и интерстициальный фиброз [69, 70]. Имеются убедительные данные о необходимости проведения исследования опытным патоморфологом препарата, полученного при гистологической (толстоигольной) биопсии, фиксированного парафином. Использование специального окрашивания при исследовании парафиновых блоков превосходит по диагностической

точности исследование замороженных срезов, поскольку дает возможность лучше сохранить морфологические данные и избежать ряда артефактов. Быстрая подготовка парафиновых блоков технически возможна, но соответствующие протоколы приняты не во всех клиниках и в большинстве отделений не доступны круглосуточно. Другой причиной различий служит опыт патоморфолога. При трансплантационной биопсии исследование часто проводит дежурный патоморфолог общего профиля, который может не иметь специальной подготовки для оценки патологии почки. В недавно проведенном исследовании, посвященном данной проблеме, показано, что дежурные патоморфологи чаще переоценивают степень хронических изменений [71].

3.1.3.2. Тип биопсии и размер биоптата

Во многих трансплантационных центрах выполняют клиновидную биопсию донорских почек вместо игольчатой биопсии из-за более высокого риска кровотечения. Клиновидная биопсия позволяет осуществить поверхностный забор коркового вещества, а при игольчатой биопсии можно достичь более глубоких отделов коркового вещества. Игольчатая биопсия также позволяет выполнить забор из нескольких зон почки. Для биопсии необходимо использовать иглу 14 или 16 G, поскольку для получения столбика достаточного количества ткани иглой 18 G требуется взять несколько биоптатов [72]. Авторы ряда исследований, в которых сравнивали клиновидную и игольчатую биопсию, пришли к выводу, что игольчатая биопсия позволяет намного лучше оценить сосудистые изменения, поскольку междольковые артерии редко можно увидеть при клиновидной биопсии. Оба метода сопоставимы по оценке клубочковых или тубулоинтерстициальных изменений [73–76]. Также показано, что гломерулосклероз значительно сильнее выражен в подкапсульных зонах по сравнению с более глубокими участками коркового вещества [77]. Проблемы недостаточного забора артерий или избыточного попадания (подкапсульных) склерозированных клубочков при клиновидной биопсии можно избежать при тщательном соблюдении техники биопсии с минимальной глубиной проникновения 5 мм [78]. Прогностическая ценность выявления гломерулосклероза при клиновидной биопсии значительно повышается при наличии большего количества клубочков. В идеале необходимо осмотреть не менее 25 клубочков [75]. В литературе представлены ограниченные данные по частоте осложнений трансплантационной биопсии.

Привлекательной альтернативой служит использование иглы для биопсии кожи. Биоптаты имеют размер 3 мм, что меньше, чем при игольчатой биопсии, но позволяет избежать повреждения крупнокалиберных артерий в зоне корково-мозгового соединения и дает возможность оценить более глубокие участки коркового вещества [79].

3.1.3.3. Резюме по данным литературы и рекомендации

Резюме по данным литературы	**УД**
Отдельные гистологические изменения, включая гломерулосклероз, сужение просвета артерий или тубулоинтерстициальное повреждение, выявленные при трансплантационной биопсии, имеют ограниченное значение для выживаемости трансплантата при длительном наблюдении	3
Гистологические шкалы дают более полную информацию о степени повреждения почки. Опубликованным шкалам не хватает независимой валидации и точных пороговых значений	3
Размер биоптата имеет важнейшее значение для диагностической ценности исследования. Адекватный биоптат должен захватывать участки коркового вещества глубже подкапсульной зоны (> 5 мм) и содержать не менее 25 клубочков и одной артерии. Игольчатая биопсия, клиновидная биопсия или использование иглы для биопсии кожи дают сопоставимые результаты при условии соблюдения техники. Биопсия иглой 18 G технически сложна и требует забора нескольких биоптатов	3

Рекомендации	**СР**
Решение о пригодности донорской почки для трансплантации не должно основываться только на результатах гистологического исследования, поскольку в таком случае будет неоправданно завышена частота отказов от трансплантатов. Интерпретация гистологических результатов должна проводиться в контексте с клиническими параметрами донора и реципиента, включая параметры перфузии (если доступны)	Сильная
Рекомендуется проводить гистологическое исследование парафиновых блоков, поскольку оно превосходит по точности исследование замороженных срезов; тем не менее необходимо взвешивать его диагностическую точность и возможную задержку трансплантации	Сильная
Трансплантационную биопсию должен исследовать специализированный патоморфолог или патоморфолог общего профиля, прошедший обучение по патологии почек	Сильная

3.1.3.4. Имплантационная биопсия

Имплантационную биопсию проводят для получения исходной информации о повреждении донорской почки с целью сравнения с последующей посттрансплантационной биопсией. Исходная биопсия необходима для дифференциации имеющихся и приобретенных изменений. Она имеет особенно важное значение в случае тромботической микроангиопатии, гиалиноза артерий или острого канальцевого некроза. В отличие от трансплантационной биопсии, которую проводят в момент изъятия почки, имплантационная биопсия выполняется непосредственно перед пересадкой и позволяет оценить возможное влияние холодовой ишемии. Диагностический вклад имплантационной биопсии не изучался в литературе, что может быть связано со сложностями в определении ее значимости для повышения качества диагностики. Несмотря на отсутствие исследований, в которых оценивали ее прогностическое значение, имплантационная биопсия трупной почки выглядит очень целесообразной.

3.1.4. Пересадка почки от живого донора или трупной почки

3.1.4.1. Анестезиологические и периоперационные аспекты

Для оптимального анестезиологического и периоперационного ведения пациентов необходимо взаимодействие между нефрологом, анестезиологом и хирургом. Анестезиологическое пособие донорам почки [80] и реципиентам [81] рассматривается в недавно опубликованных рекомендациях Европейской почечной ассоциации – Европейской ассоциации диализа и трансплантации (ERA-EDTA) [82].

3.1.4.2. Предоперационный гемодиализ

Рутинное проведение гемодиализа непосредственно перед трансплантацией почки не показано [82]. Самым частым показанием для предоперационного гемодиализа является гиперкалиемия. Необходимо оценивать риски гемодиализа по сравнению с медикаментозной терапией наряду с риском интраоперационной перегрузки объемом, электролитными расстройствами и нарушениями кислотно-основного состояния, особенно при использовании трупной почки с высоким риском отсроченной функции трансплантата.

Резюме по данным литературы	**УД**
Предоперационный гемодиализ может приводить к задержке в трансплантации, повышению времени холодовой ишемии и риску отсроченной функции трансплантата	2

Рекомендации	**СР**
Диализ или консервативные мероприятия показаны для коррекции нарушений водно-электролитных расстройств перед трансплантацией с учетом вероятности раннего функционирования трансплантата	Слабая

3.1.4.3. Трансплантация у пациентов, принимающих дезагрегантные препараты и антикоагулянты

У многих пациентов, входящих в лист ожидания, имеются сосудистые заболевания и/или протромботическое состояние, которые необходимо оценить перед трансплантацией. Пациентам после стентирования коронарных артерий часто назначают двойную антитромбоцитарную терапию на срок 6–12 месяцев; необходимо обсудить с кардиологом периоперационное ведение с учетом риска отмены дезагрегантных препаратов. Кроме того, следует обсудить с гемостазиологом варианты возобновления антикоагулянтной терапии в послеоперационном периоде перед включением пациента в лист ожидания.

Некоторые пациенты могут оставаться в листе ожидания, продолжая принимать дезагрегантные и/или антикоагулянтные препараты. В каждом случае необходимо фиксировать показания для дезагергантных препаратов или антикоагулянтов. Также следует взвешивать потенциальный риск периоперационного кровотечения и артериальных или венозных тромбозов. Согласно рекомендациям Американского колледжа торакальных врачей и Европейского общества кардиологов [84, 85], продолжение приема дезагрегантных препаратов, таких как аспирин, тиклопидин или клопидогрель, статистически значимо не повышает риск пери/послеоперационных осложнений [86], однако в исследования было включено небольшое число пациентов. При необходимости можно уменьшить влияние дезагрегантных препаратов путем интраоперационного переливания тромбоцитарной массы.

Резюме по данным литературы	**УД**
Авторы ретроспективного одноцентрового исследования типа «случай – контроль», включавшего пациентов, которым проводилась трансплантация почки, пришли к выводу, что продолжение дезагрегантной терапии, включая аспирин, тиклопидин или клопидогрель, статистически значимо не повышает риск пери/послеоперационных осложнений	3

Рекомендации	СР
Пациенты, находящиеся в листе ожидания, могут продолжить прием дезагрегантных препаратов	Слабая
Перед трансплантацией необходимо консультировать пациентов, получающих дезагрегантные препараты и/или антикоагулянты, у кардиолога, гематолога и нефролога	Слабая

3.1.4.4. Какие мероприятия необходимо проводить для профилактики венозных тромбозов, включая тромбоз глубоких вен, во время и после трансплантации почки?

Периоперационное введение антикоагулянтов короткого действия снижает риск венозных тромбозов (включая подвздошно-бедренный сегмент и почечную вену), однако увеличение объема кровопотери требует оценки индивидуальных факторов риска. Ни в одних из опубликованных рекомендаций не описывается тромбопрофилактика при трансплантации почки. В небольшом рандомизированном исследовании [87] не выявлено различий в утрате трансплантата или тромбоэмболических осложнениях в раннем посттрансплантационном периоде в зависимости от профилактического назначения антикоагулянтов. У пациентов в группе антикоагулянтов был статистически значимо ниже уровень гемоглобина, а профилактическое введение нефракционированного гепарина увеличивало время лимфореи. На основании результатов данного исследования не рекомендуется проводить тромбопрофилактику реципиентам с низким риском тромбоза при пересадке почки от живого донора. При отсутствии противопоказаний из-за патологии периферических сосудов рекомендуется проводить механическую компрессию с целью снижения риска тромбоза вен подвздошно-бедренного сегмента, особенно при повышенном риске кровотечения на фоне фармакологической профилактики.

Резюме по данным литературы	УД
В небольшом рандомизированном исследовании (n = 75) не выявлено различий в показателях утраты трансплантата или тромбоэмболических осложнениях в раннем посттрансплантационном периоде в зависимости от профилактического назначения антикоагулянтов	1b

Рекомендации	СР
При пересадке почки от живого донора реципиентам с низким риском тромбоза не показано профилактическое введение нефракционированного или низкомолекулярного гепарина	Слабая

3.1.4.5. Необходимо ли проводить периоперационную антибактериальную терапию при трансплантации почки?

Хотя при трансплантации почки обычно проводится антибактериальная профилактика, оптимальный режим не определен, а повышение резистентности к антибиотикам может влиять на эффективность их применения. В многоцентровом проспективном рандомизированном исследовании не выявлено различий по частоте инфекции в области хирургического вмешательства, бактериальной, грибковой или вирусной инфекции в течение месяца между пациентами, которым однократно вводился препарат широкого спектра в начале анестезии, и больными, которые получали препараты два раза в сутки в течение 3–5 дней [88]. При ретроспективном сравнении периоперационного профилактического внутривенного введения цефазолина не выявлено различий в инфекционных осложнениях (в области хирургического вмешательства, мочевыводящих путей, бактериемии или инфекций, ассоциированных с центральным венозным катетером) в течение месяца после трансплантации почки [89].

Резюме по данным литературы	УД
В многоцентровом проспективном рандомизированном исследовании показано, что частота инфекций области хирургического вмешательства и мочевыводящих путей сопоставима при однократном введении антибиотика широкого спектра в начале анестезии и введении препарата два раза в сутки в течение 3–5 дней	1b

Рекомендации	СР
При стандартной трансплантации почки показано однократное профилактическое введение антибиотика вместо терапии	Сильная

3.1.4.6. Необходимо ли использовать специфические режимы инфузионной терапии при трансплантации почки и измерять центральное венозное давление у реципиентов?

Для оптимальной функции трансплантата необходимо тщательно поддерживать водный баланс в пери- и послеоперационном периоде. В литературе отсутствуют данные о более высокой эффективности кристаллоидов или коллоидов для внутривенной инфузионной терапии во время трансплантации, однако коллоиды могут быть иммуногенными. При использовании физиологического раствора (0,9%) рекомендуется проводить мониторинг метаболического ацидоза в периоперационном периоде. В проспективном двойном слепом рандомизированном исследовании сравнивали физиологический раствор и лактированный раствор Рингера для интраоперационной инфузионной терапии. Через 3 дня после операции уровень креатинина не отличался между группами, но лактированный раствор Рингера реже вызывал гиперкалиемию и метаболический ацидоз. Сбалансированные растворы могут быть оптимальным и более безопасным вариантом [90].

Измерение центрального венозного давления помогает анестезиологу корректировать инфузионную терапию. В небольшом проспективном рандомизированном исследовании без ослепления сравнивали два режима введения физиологического раствора (0,9%): постоянную инфузию (10–12 мл/кг-1/час-1 с начала операции до момента восстановления кровотока) и инфузию с учетом центрального венозного давления (целевые показатели подбирались в зависимости от стадии операции) [91]. В группе с измерением центрального венозного давления наблюдался более стабильный гемодинамический профиль, был выше диурез и ранняя функция трансплантата. Инфузионная терапия с измерением центрального венозного давления позволяет снизить риск отсроченной функции трансплантата и оптимизировать раннюю функцию трансплантата.

Резюме по данным литературы	**УД**
В небольшом проспективном рандомизированном исследовании (n = 51) показано, что введение во время трансплантации почки лактированного раствора Рингера реже приводит к гиперкалиемии и ацидозу по сравнению с физиологическим раствором	1b
В небольшом проспективном рандомизированном исследовании (n = 40), в котором сравнивали непрерывную инфузию и инфузию с учетом центрального венозного давления, показано, что второй подход обеспечивает более стабильный гемодинамический профиль, более высокий диурез и раннее функционирование трансплантата	1b

Рекомендации	**СР**
Для улучшения функции трансплантата необходимо оптимизировать инфузионную терапию в пред-, интра- и послеоперационном периоде	Сильная
Для интраоперационной инфузионной терапии показано введение сбалансированных кристаллоидов	Слабая
С целью снижения риска отсроченной функции трансплантата и оптимизации ранней функции трансплантата необходимо проводить интраоперационную инфузионную терапию с учетом центрального венозного давления	Сильная

3.1.4.7. Необходимо ли использовать дофаминергические препараты, фуросемид или маннитол при трансплантации почки?

Дофамин в низких дозах применяется при трансплантации почки с целью увеличения диуреза и улучшения ранней функции трансплантата. Использование дофамина у доноров почек в данном разделе не рассматривается. Противоречивые результаты не позволили достигнуть консенсуса по рутинному применению низких доз дофамина у реципиентов. В небольшом (n = 20) проспективном исследовании с переходом между группами показано статистически значимое улучшение диуреза и клиренса креатинина в первые 9 часов после трансплантации без нежелательных явлений [92]. Напротив, в ретроспективном сравнительном исследовании не выявлено различий в диурезе или функции трансплантата в течение первых 12 часов после пересадки трупной почки, однако у пациентов, получавших низкие дозы дофамина (n = 57), была выше частота сердечных сокращений, длительность пребывания в реанимации и смертность в первые 6 месяцев по сравнению с контрольной группой (n = 48) [93].

Существуют значительные различия в применении диуретиков во время пересадки почки, хотя в литературе представлены ограниченные данные по их эффективности [94]. Во время литературного поиска не было найдено публикаций по применению маннитола у реципиентов. Использование маннитола у доноров в данном разделе не рассматривается.

Резюме по данным литературы	УД
Авторы ретроспективного сравнительного исследования пришли к выводу, что низкие дозы дофамина не улучшают функцию трансплантата в течение первых 12 часов после пересадки почки, однако, напротив, повышают частоту сердечных сокращений, длительность пребывания в реанимации и смертность в первые 6 месяцев по сравнению с контрольной группой	2b

Рекомендации	СР
В раннем послеоперационном периоде введение низких доз дофамина не показано	Слабая

3.1.5. Хирургический доступ при первой, второй, третьей и последующих трансплантациях

Подготовка трансплантата (ex vivo) является важнейшим этапом в процессе трансплантации. Необходимо осмотреть почку, покрытую стерильным льдом, по возможности удалить перинефральный жир для осмотра качества органа и исключения экзофитных опухолей. С целью принятия решения о качестве и использовании почки для трансплантации (включая пересадку двух почек) можно выполнить биопсию, в том числе из подозрительных участков паренхимы. Техника трансплантационной биопсии обсуждается в разделе 3.1.3.

Далее необходимо определить количество, качество и целостность сосудов почки и мочеточника(ов) и перевязать лимфатические сосуды ворот почки. Также следует оценить качество интимы донорской артерии. Ветви артерии, которые идут не к почке и не к мочеточнику, перевязываются.

При трансплантации трупной почки важно определить качество лоскута стенки аорты. При выраженном атеросклерозе осматривается устье или дистальный отдел почечной артерии с последующим иссечением лоскута аорты и/или дистального отдела почечной артерии, чтобы улучшить качество донорской артерии. Реконструкция множественных донорских артерий ex vivo обсуждается в разделе 3.1.5.1. После этого оценивается длина почечной вены, ветви которой перевязываются.

При трансплантации правой трупной почки можно удлинить почечную вену ex vivo с использованием донорской нижней полой вены [95]. Техника удлинения короткой правой почечной вены при заборе почки у живого донора с помощью донорской гонадной вены или подкожной вены реципиента требует планирования и подписания информированного согласия (обсуждается в разделе 3.1.5.1).

Далее необходимо оценить длину, качество и количество мочеточников. Следует сохранять окололоханочный жир и жир вокруг проксимального отдела мочеточника в «золотом треугольнике».

Рекомендации	СР
Перед началом иммуносупрессии и наркоза при пересадке трупной почки необходимо оценить пригодность трансплантата (включая внешний осмотр)	Сильная

3.1.5.1. Трансплантация одной почки от живого донора и трупной почки

Стандартным хирургическим доступом для первой или второй трансплантации одной почки остается открытый доступ. В настоящее время развиваются малоинвазивные методы, и в систематическом обзоре сравнивали различные доступы (малоинвазивные открытые, лапароскопические и робот-ассистированные) [96].

В многоцентровых проспективных нерандомизированных исследованиях, проведенных по принципам консорциума IDEAL, изучали робот-ассистированную трансплантацию почки при заборе от живого донора [97]. В настоящее время проводятся одноцентровые нерандомизированные исследования, посвященные робот-ассистированной трансплантации трупной почки. В литературе описан чрез- и внебрюшинный доступ при робот-ассистированной трансплантации. Потенциальные преимущества робот-ассистированной трансплантации включают уменьшение интенсивности болевого синдрома, длительности госпитализации, длины разреза и частоты лимфоцеле. К проблемам робот-ассистированной трансплантации относятся исключение реципиентов с тяжелым атеросклерозом или с третьей (или последующими) трансплантациями, более высокая, чем ожидалось, частота отсроченной функции трансплантата и небольшое число ранних тромбозов почечной артерии, несмотря на тщательный отбор пациентов [98]. В литературе опубликовано недостаточно данных, чтобы рекомендовать робот-ассистированную трансплантацию вне рамок высокоспециализированных проспективных исследований.

В большинстве случаев первичной или повторной трансплантации единственной почки необходимо использовать внебрюшинный доступ к подвздошной ямке. К настоящему времени не получено данных о предпочтительной пересадке левой или правой почки в подвздошную ямку

с определенной стороны [99]. С целью профилактики послеоперационного лимфоцеле следует перевязывать лимфатические сосуды вокруг подвздошных сосудов. Для облегчения ненатяжного анастомоза и укладки трансплантированной почки необходимо мобилизовать соответствующий сегмент подвздошной артерии и вены. В литературе показана эффективность охлаждения поверхности почки во время имплантации [100].

Рекомендации	**СР**
При первичной или повторной трансплантации единственной почки необходимо использовать подвздошную ямку	Слабая
С целью профилактики послеоперационного лимфоцеле следует перевязывать лимфатические сосуды вокруг подвздошных сосудов	Слабая

Описаны различные техники удлинения короткой почечной вены, особенно при заборе правой почки у живого донора. С целью оптимизации имплантации и получения сопоставимых результатов при трансплантации правой почки применяется ряд технических приемов.

Результаты когортных исследований [99, 101] и реестрового исследования [102] свидетельствуют об эквивалентных результатах при заборе левой или правой трупной почки. Напротив, в другом реестровом исследовании 2450 парных почек, которые забирали после остановки сердечной деятельности, при трансплантации правой почки была выше частота ранних хирургических осложнений, риск отсроченной функции трансплантата (отношение риска (ОР) 1,46) и ниже показатели выживаемости трансплантата в течение года (ОР 1,62), хотя при дальнейшем наблюдении показатели были сопоставимы [103]. Следует отметить, что в исследовании не указывались технические приемы, используемые для решения проблем с трансплантацией правой почки, время, необходимое для создания анастомоза, и опыт хирурга.

Результаты не менее двух крупных реестровых исследований свидетельствуют о небольшом повышении риска ранней утраты трансплантата при использовании правой почки от живого донора по сравнению с левой почкой [102, 104, 105]. Однако в метаанализе данных рандомизированного исследования и 14 когортных исследований показаны сопоставимые показатели выживаемости трансплантата [106].

Удлинение короткой почечной вены можно выполнить как у донора, так и у реципиента. Для поднятия подвздошной вены и снижения натяжения анастомоза может потребоваться перевязка внутренней подвздошной вены (вен) [99]. Транспозиция подвздошной артерии и вены позволяет улучшить положение венозного анастомоза [107]. В ряде случаев можно удлинить правую почечную вену. При заборе трупной почки с этой целью обычно используют нижнюю полую вену донора [101]. При заборе почки от живого донора для удлинения почечной вены можно использовать гонадную вену донора, удаленную во время нефрэктомии [108], или подкожную вену бедра реципиента [109], для чего требуется подписать информированное согласие. Описанные выше техники считаются более предпочтительными.

Резюме по данным литературы	**УД**
В проспективных когортных исследованиях показано: • транспозиция подвздошной вены реципиента является приемлемым техническим решением для удлинения правой почечной вены при заборе почки от живого донора (n = 43); • при заборе почки от живого донора для удлинения правой почечной вены можно использовать гонадную вену донора (n = 17) или подкожную вену бедра реципиента (n = 19)	3

Рекомендации	**СР**
Необходимо оценить длину почечной вены донора, и, если она выглядит недостаточной, можно использовать одну из описанных техник для облегчения создания венозного анастомоза	Слабая

У пациентов с анамнезом тромбоза подвздошной или бедренной вены перед трансплантацией необходимо подтвердить проходимость одной из подвздошных вен и нижней полой вены. При неожиданном интраоперационном выявлении тромбоза подвздошной вены и/или нижней полой вены трансплантация может быть невыполнимой. При предоперационном планировании можно использовать собственную (ортотопическую) почечную или верхнюю брыжеечную вену или коллатерали гонадной вены.

Наружная или общая подвздошная артерии одинаково подходят для анастомоза. Внутренняя подвздошная артерия чаще поражается атеросклерозом, чем наружная. Анастомоз донорской почечной артерии с наружной и/или общей подвздошной артерией «конец в бок» считается более

предпочтительным, чем анастомоз «конец в конец» с внутренней подвздошной артерией. Тем не менее в единственном рандомизированном исследовании, в котором сравнивали данные методики, не было выявлено различий [110]. Следует отметить высокую частоту тромбоза почечной артерии (8%) в данном исследовании и небольшое число пациентов.

Необходимо тщательно выбирать место для сосудистого анастомоза в зависимости от длины почечной артерии и вены, чтобы не допустить перегиба сосудов после укладки почки (обычно в подвздошную ямку). Для снижения риска расслоения подвздошной артерии нельзя выполнять артериальный анастомоз в области атеросклеротических бляшек в подвздошной артерии. Перед наложением анастомоза необходимо осмотреть интиму артерии донора и реципиента, чтобы исключить разрывы/лоскуты интимы. При их выявлении следует выполнить пластику до или во время выполнения анастомоза.

При заборе трупной почки, как правило, используют лоскут Карреля, хотя его можно удалить при наличии тяжелого атеросклероза/стеноза устья почечной артерии (при хорошем качестве проксимального отдела) или достаточной длине почечной артерии для анастомоза с подвздошной артерией (чаще при трансплантации правой почки).

При наличии множества почечных артерий в трупной почке их можно оставить на лоскуте Карреля (соответствующей длины) и выполнить единый анастомоз. В случае забора почки от живого донора описаны различные методики достижения оптимального кровотока [94]. Две артерии можно имплантировать отдельно или создать единый анастомоз: при очень маленькой второй артерии (особенно питающей верхний полюс) ее следует перевязать; две артерии можно анастомозировать вместе («trouser graft»); кроме того, можно выполнить анастомоз менее крупной артерии с боковой стенкой основной артерии («конец в бок»). Артерию нижнего полюса можно анастомозировать с нижней надчревной артерией [111]. При выявлении трех и более артерий у живого донора следует рассмотреть вариант использования другой почки. Если все же принимается решение использовать данную почку, можно применять сочетание вышеописанных техник или, после соответствующего согласия, использовать лоскут собственной внутренней подвздошной артерии [112] или подкожной вены бедра [113].

Пациентам, которым ранее выполнялось протезирование внутренней подвздошной артерии в связи с тяжелым симптоматическим атеросклерозом, почечную артерию анастомозируют с сосудистым протезом. Перед наложением зажима на протез можно внутривенно ввести гепарин [114].

Для анастомоза почечной вены и артерии можно использовать различные шовные материалы и техники сосудистого шва, но, как правило, применяется нерассасывающийся монофиламентный шовный материал (полипропилен) 5/0 и 6/0. При этом в литературе нет данных о преимуществе одной техники шва над другой, например, для профилактики стеноза артерии. Использование расширяющегося политетрафторэтилена позволяет снизить кровопотерю по сравнению со стандартными полипропиленовыми швами благодаря более точному соответствию размера иглы и нити [115].

При третьей или последующих трансплантациях необходимо тщательно планировать хирургический доступ, чтобы обеспечить адекватный артериальный приток и венозной отток, а также достаточное место для новой почки [116, 117]. Удаление собственной почки можно выполнить до или во время трансплантации [116]. В ряде случаев требуется мобилизация общей или внутренней подвздошной артерии, внутренней подвздошной вены или нижней полой вены. Кроме того, иногда используется внутрибрюшинный доступ через подвздошную ямку или срединный доступ [118]. В редких случаях требуется выполнение ортотопической трансплантации [116, 119].

Согласно данным литературы, минимизация длительности создания анастомоза и/или времени повторного согревания снижает риск отсроченной функции трансплантата [120]. Хотя связь с отдаленной функцией трансплантата до конца не изучена, но короткое время анастомозирования может оказывать положительное влияние [121].

Резюме по данным литературы	**УД**
В небольшом рандомизированном исследовании (n = 38) показаны сопоставимые результаты в послеоперационном периоде и через 3 года наблюдения при анастомозе донорской почечной артерии с внутренней подвздошной артерией «конец в конец» или с наружной подвздошной артерией «конец в бок»	1b
В когортных исследованиях показано, что третья или последующие трансплантации дают приемлемые ближайшие и отдаленные показатели выживаемости пациентов и выживаемости трансплантатов	3

Рекомендации	СР
Необходимо анастомозировать донорскую почечную артерию с наружной и/или общей подвздошной артерией «конец в конец»	Слабая
Анастомоз донорской почечной артерии «конец в конец» с внутренней подвздошной артерией служит альтернативой анастомозу с наружной и/или общей подвздошной артерией	Слабая
Перед выполнением артериального анастомоза необходимо осмотреть интиму артерии донора и реципиента, чтобы исключить разрывы/лоскуты интимы. При их выявлении следует выполнить пластику до или во время выполнения анастомоза	Сильная
При третьей или последующих трансплантациях необходимо тщательно планировать хирургический доступ, чтобы обеспечить адекватный артериальный приток и венозный отток, а также достаточное место для новой почки	Сильная

3.1.5.2. Трансплантация двух почек

Трансплантация двух почек проводится в случае недостаточного качества одной трупной почки для обеспечения адекватной функции при длительном наблюдении. Описаны различные техники имплантации двух донорских почек [122], включая одностороннюю внебрюшинную или внутрибрюшинную и двустороннюю внебрюшинную или внутрибрюшинную пересадку. Трансплантацию можно выполнить через срединный [123] доступ или два боковых доступа.

Целью одностороннего доступа является сохранение интактной контралатеральной почечной ямки для последующей трансплантации в случае утраты пересаженных почек и для снижения времени холодовой ишемии при имплантации второй почки [124]. Односторонний доступ может потребовать мобилизации и пересечения внутренней подвздошной вены для анастомоза между двумя почечными венами и внутренней подвздошной веной. Модификация односторонней техники включает единый анастомоз почечной артерии и почечной вены (с реконструкцией *ex vivo*) для снижения времени холодовой ишемии во второй почке [125–127]. Вне зависимости от используемой техники трансплантация двух почек занимает больше времени и связана с более высокой кровопотерей, чем пересадка одной почки. В ряде исследований показано, что время операции и длительность госпитализации после односторонней внебрюшинной трансплантации ниже, чем при двусторонней внебрюшинной трансплантации [128], но в других работах не выявлено различий между различными техниками трансплантации двух почек. К настоящему времени не проводилось рандомизированных исследований, чтобы можно было рекомендовать одну технику для всех пациентов или ситуаций.

Изъятие обеих почек *en bloc* выполняется у детей весом < 15 кг. В зависимости от размера донорской почки и размера и веса реципиента взрослого возраста можно выполнить трансплантацию обеих почек *en bloc* или, если возможно, разделить лоскут аорты и нижней полой вены для трансплантации одной почки [129].

3.1.5.3. Имплантация мочеточника при нормальной анатомии мочевыводящей системы

При отсутствии аномалий развития возможны следующие варианты мочеточникового анастомоза при трансплантации почки: внепузырный (Лих-Грегуара) и внутрипузырный (Ледбеттера–Политано) уретеронеоцистоанастомоз и уретероуретероанастомоз с мочеточником реципиента. В метаанализе [130] двух рандомизированных исследований и 24 обсервационных исследований показано преимущество внепузырного анастомоза по технике Лих-Грегуара по сравнению с внутрипузырным анастомозом по общей частоте осложнений (в частности, экстравазации мочи, стриктур и послеоперационной гематурии). Кроме того, по данным рандомизированного исследования, при внепузырном анастомозе реже развиваются инфекции мочевыводящих путей [131]. Реципиентам с сохраненным мочеточником можно выполнить пиело- или уретероуретероанастомоз с ипсилатеральной стороны при условии отсутствия рефлюкса [132]. Результаты метаанализа свидетельствуют о более высокой частоте стриктур мочеточника, обструкции и образования камней после выполнения уретероуретероанастомоза, а в случае уретеронеоцистоанастомоза чаще развиваются пузырно-мочеточниковый рефлюкс и инфекции мочевыводящих путей [133].

Донорский мочеточник должен иметь минимально возможную длину. Для сохранения адекватного кровоснабжения необходимо сохранять клетчатку вокруг мочеточника. В небольшом рандомизированном исследовании показано преимущество создания внепузырного анастомоза по задней стенке мочевого пузыря по сравнению с передней стенкой в отношении возможности выполнения эндоскопического лечения (при необходимости) и более низкой частоты гидронефроза после удаления стента [134]. В случае повреждения донорского мочеточника при заборе почки

можно выполнить анастомоз лоханки с мочеточником или мочевым пузырем реципиента. С целью предотвращения образования лигатурных камней необходимо использовать для анастомоза монофиламентный рассасывающийся шовный материал [135].

Резюме по данным литературы	**УД**
В метаанализе двух рандомизированных исследований и 24 обсервационных исследований показана эффективность внепузырного анастомоза по технике Лих-Грегуара для снижения частоты осложнений	1a
В многоцентровом проспективном сравнительном исследовании не выявлено различий по частоте осложнений между пиело- и уретероуретероанастомозом. При обоих вариантах ни в одном из случаев не наблюдалось утраты трансплантата из-за урологических осложнений	2b

Рекомендации	**СР**
Для минимизации осложнений после трансплантации почки у пациентов с нормальной анатомией рекомендуется выполнять внепузырный анастомоз по технике Лих-Грегуара	Сильная
Альтернативой служит пиело/уретероуретероанастомоз, особенно при небольшой длине или плохом кровоснабжении пересаживаемого мочеточника	Сильная

После создания мочеточникового анастомоза не обязательно проводить стентирование. При установке стента, как правило, требуется повторная операция для его удаления. Авторы Кокрейновского обзора [136] пришли к выводу о необходимости устанавливать стенты для снижения риска серьезных осложнений, особенно экстравазации мочи. Оптимальное время удаления стента неизвестно, но при длительности стояния стента более 30 дней повышается риск инфекции мочевыводящих путей [137].

Чаще всего стенты удаляют гибким цистоскопом под местной анестезией, если не нужно выполнять другие вмешательства, требующие общей анестезии. Для снижения инвазивности можно фиксировать стент к катетеру или устанавливать стент чрескожным доступом [138].

Рекомендации	**СР**
Установка стента во время трансплантации позволяет предотвратить серьезные осложнения	Сильная

При заборе почки/экстракорпоральных операциях или во время обследования перед лапароскопической нефрэктомией у донора довольно часто выявляется удвоение чашечно-лоханочной системы [139, 140]. Оба мочеточника можно анастомозировать вместе, а затем выполнить один анастомоз с мочевым пузырем («double pant») или два отдельных анастомоза. Аналогичная тактика применяется при удвоении чашечно-лоханочной системы и трансплантации двух почек у взрослых или при изъятии почек en bloc у детей. Аргументы в пользу двух отдельных пузырно-мочеточниковых анастомозов включают нарушение кровоснабжения при дополнительной диссекции и сшивании мочеточников, а также сохранение второго интактного мочеточника в случае проблем с одним мочеточником. К преимуществам формирования единого уретероцистоанастомоза относят выполнение одной цистотомии, меньшую длительность операции и более низкую частоту осложнений. К настоящему времени отсутствуют данные высокого качества по трансплантации почек в случае удвоения мочеточников.

Рекомендации	**СР**
При трансплантации почки с удвоением чашечно-лоханочной системы необходимо соблюдать аналогичные принципы, как и при стандартной системе. В таких случаях можно выполнить один или два отдельных уретеронеоцистоанастомоза	Сильная

3.1.5.4. Трансплантация/имплантация мочеточников после реконструктивных операций на органах мочеполовой системы

При трансплантации почки у пациентов после реконструктивных операций на органах мочеполовой системы необходимо учитывать следующее:

- у больных с илеокондуитом можно расположить трансплантат сверху вниз, чтобы сопоставить мочеточник с кондуитом и избежать избыточной длины мочеточника [141];
- техника имплантации мочеточника(ов) в подвздошный кондуит аналогична технике имплантации собственного мочеточника(ов) (Брикера, Уоллоса);

- у пациентов с аугментацией мочевого пузыря или континентной стомой необходимо имплантировать мочеточник путем туннелизации или по внепузырной технике Лих-Грегуара. В большинстве случаев второй метод выглядит предпочтительным;
- при выведении катетеризуемой стомы по Mitrofanoff или континентного илеоцекального кондуита с катетеризируемой стомой необходимо учитывать расположение стомы (пупок или подвздошная ямка, обычно с правой стороны) и консультироваться с трансплантологом, чтобы в последующем не было препятствий для расположения трансплантата. Если возможно внутрибрюшинное расположение трансплантата, более предпочтительно выводить стому Mitrofanoff в подвздошной ямке, чем на уровне пупка. Если трансплантат будет располагаться в правой подвздошной области, следует вывести стому на уровне пупка или в левой подвздошной области.

3.1.6. Осложнения у донора

Нефрэктомия у живого донора, как и любые другие вмешательства, связана с риском осложнений и летального исхода. Тот факт, что операция выполняется у здорового человека, подчеркивает серьезность любых осложнений. При заполнении информированного согласия необходимо указывать на возможные осложнения.

Смертность при нефрэктомии у донора составляет 0,01–0,03% и не зависит от изменений в хирургической технике или отбора доноров [142, 143]. Согласно результатам систематического обзора (190 исследований) и метаанализа (41 исследование) осложнений малоинвазивной донорской нефрэктомии, включавших 32 308 операций, частота интраоперационных осложнений составляет 2,2% (самое частое – кровотечение в 1,5% случаев и повреждение других органов в 0,8% случаев), а послеоперационных осложнений – 7% (инфекционные осложнения в 2,6% случаев и кровотечение в 1% случаев) [142]. Конверсия проводится у 1,1% пациентов (в половине случаев из-за кровотечения, еще в половине – при повреждении других органов). Частота повторных вмешательств составляет 0,6%; в большинстве случаев они проводятся по поводу кровотечения или с целью эвакуации гематомы [142]. Для минимизации серьезных осложнений необходимо сохранять низкий порог для конверсии или повторной операции.

По данным недавно опубликованного обзора, посвященного осложнениям 14 964 нефрэктомий у живых доноров, проведенных в США с 2008 по 2012 г., общая частота периоперационных осложнений составила 16,8%, гастроинтестинальных – 4,4%, кровотечения – 3,0%, респираторных – 2,5%, хирургических/анестезиологических травм – 2,4%, других осложнений – 6,6%. В 2,4% случаев пациентам проводилась интенсивная терапия, а госпитальная смертность составила 0,007% [14].

Осложнения по системе Clavien IV степени и выше встречаются у 2,5% доноров. К факторам риска относят ожирение (скорректированное отношение шансов (сОШ) 1,55, $p = 0,0005$), исходные гематологические (сОШ 2,78, $p = 0,0002$) и психиатрические заболевания (сОШ 1,45, $p = 0,04$) и робот-ассистированный доступ (сОШ 2,07, $p = 0,002$). При ежегодном выполнении более 50 операций риск серьезных осложнений снижается (сОШ 0,55, $p < 0,0001$) [14].

3.1.6.1. Отдаленные осложнения

Отдаленные осложнения преимущественно связаны с наличием одной почки. В раннем послеоперационном периоде почечная функция вначале снижается, но в последующем улучшается и остается стабильной в течение многих лет. При длительном наблюдении отмечается некоторое ухудшение почечной функции [144–146]. У донора наблюдается постепенное увеличение степени протеинурии; основной причиной увеличения экскреции альбумина после трансплантации является артериальная гипертензия [147].

Общая частота терминальной хронической почечной недостаточности у доноров (0,4–1,1%) не отличается от показателей в общей популяции [144, 145, 148, 149]. Согласно результатам крупного ретроспективного исследования, в большинстве случаев терминальная хроническая почечная недостаточность, развивающаяся у доноров, связана с появлением нового заболевания, которое повлияло бы на обе почки [150]. Описан ряд факторов риска ухудшения почечной функции после донорства. В недавно проведенном исследовании, в котором оценивали 119 769 живых доноров почки в США, ожирение (индекс массы тела > 30) в 1,9 раза повышало риск терминальной хронической почечной недостаточности по сравнению с нормальным весом [151]. Риск летального исхода при длительном наблюдении не отличается от такового в популяции, подобранной по возрасту и сопутствующим заболеваниям [143, 148].

Качество жизни, связанное со здоровьем (КЖСЗ), включая психическое состояние, после донорства в среднем остается более высоким, чем в общей популяции [148, 149, 152]. Однако у ряда до-

норов значительно ухудшается качество жизни [152]. Хотя общее КЖСЗ сопоставимо или выше, чем в общей популяции, к факторам риска, выявляемым в периоперационном периоде, относятся длительное восстановление, финансовый стресс, молодой возраст, высокий индекс массы тела, низкое образование, курение и завышенные ожидания перед операцией. Знание данных факторов дает возможность осуществлять психологическую поддержку [148, 149, 152]. Крайне важно тщательно оценивать соотношение риска и пользы и давать потенциальному донору полную информацию, включая рекомендации по изменению образа жизни, направленные на поддержание здоровья после операции [153].

Резюме по данным литературы	**УД**
В систематическом обзоре и метаанализе осложнений малоинвазивной нефрэктомии у живого донора показаны безопасность и низкая частота осложнений данной методики	1a
Показатели выживаемости и риск терминальной хронической почечной недостаточности не отличаются от показателей в общей популяции, а КЖСЗ остается выше, чем в общей популяции	2b

Рекомендации	**СР**
Нефрэктомию у живых доноров необходимо проводить в специализированных центрах	Сильная
Всех доноров необходимо наблюдать в течение длительного времени	Сильная

3.1.7. Осложнения у реципиента

3.1.7.1. Общие осложнения

Хирургические осложнения во время и после трансплантации повышают риск заболеваемости и смертности реципиентов, в связи с чем важнейшее значение имеет развитие и лечение данных осложнений [130, 137, 154–166]. В данном разделе подробно описываются наиболее частые осложнения трансплантации почки.

3.1.7.2. Кровотечение

Гематомы, как правило, являются несерьезным осложнением трансплантации почки. Частота гематом составляет 0,2–25% [167, 168]. При небольших и бессимптомных гематомах обычно не требуется лечение, однако при более крупных гематомах могут появляться клинические признаки и симптомы внешней компрессии с дисфункцией трансплантата и/или тромбозом почечных сосудов. В таких случаях показано чрескожное дренирование под контролем компьютерной томографии (КТ) или ультразвукового исследования (УЗИ) или хирургическая ревизия [167].

3.1.7.3. Тромбоз почечной артерии

Тромбоз почечной артерии является редким осложнением с частотой от 0,5 до 3,5% [169]. Как правило, тромбоз является следствием технических ошибок во время наложения анастомоза, хотя другие причины включают состояние артерий у донора и реципиента (например, атеросклероз), разрывы интимы во время изъятия почки, острую реакцию отторжения, внешнюю компрессию гематомой или лимфоцеле, состояние гиперкоагуляции, тяжелую артериальную гипотензию и токсичность иммуносупрессивных препаратов (циклоспорина или сиролимуса) [170]. Клинические проявления включают резкое снижение диуреза и подъем уровня азотистых оснований, и в результате происходит утрата трансплантата [167]. Диагноз устанавливается на УЗИ в режиме цветного допплера [167]. Для оценки состояния трансплантата рекомендуется провести ревизию. В редких случаях, когда трансплантат выглядит жизнеспособным, выполняется тромбэктомия. В этой ситуации на подвздошную артерию накладывают зажим, рассекают артерию или проводят вскрытие зоны анастомоза для эвакуации тромба. Затем трансплантат промывают и осуществляют реваскуляризацию [167]. К сожалению, в большинстве случаев трансплантат не кровоснабжается, в связи с чем необходимо выполнить нефрэктомию [167, 171]. Альтернативой служит введение тромболитических препаратов через катетер напрямую в почечную артерию, которое эффективно при развитии тромбоза позднее, чем через 10–14 дней после трансплантации [167].

Резюме по данным литературы	**УД**
Диагноз тромбоза почечной артерии устанавливается при УЗИ в режиме цветного допплера с последующей ревизией для оценки состояния трансплантата	2b
Варианты лечения тромбоза почечной артерию включают открытую тромбэктомию в случае сохранения функции трансплантата и нефрэктомию при потере функции	2b

Рекомендации	СР
При подозрении на тромбоз почечной артерии показано УЗИ в режиме цветного допплера	Сильная
При выявлении сниженного кровотока в трансплантате необходимо выполнить ревизию	Сильная
При интраоперационном подтверждении тромбоза почечной артерии показана открытая тромбэктомия в случае сохранения функции трансплантата	Слабая
При потере функции трансплантата показана нефрэктомия	Слабая

3.1.7.4. Тромбоз почечной вены

Тромбоз почечной вены является ранним осложнением (частота 0,5–4%) и одной из наиболее важных причин утраты трансплантата в течение первого месяца после пересадки [172]. Причины тромбоза включают технические ошибки и/или сложности во время операции [167] и состояние гиперкоагуляции у реципиента [173, 174]. На УЗИ в режиме цветного допплера определяется отсутствие венозного оттока с измененным артериальным сигналом (обычно реверсивный диастолический кровоток по типу плато). Кроме того, часто можно увидеть увеличение размеров трансплантата вследствие венозного застоя [175].

Несмотря на утрату трансплантата в большинстве случаев, рекомендуется проводить ревизию. В случаях, когда тромбоз вены не привел к потере почки, выполняется рассечение вены с тромбэктомией после пережатия подвздошной вены. В качестве альтернативы можно удалить трансплантат с последующей повторной имплантацией [167]. Кроме того, можно использовать тромболитики, однако они дают неудовлетворительные результаты [167, 176, 177].

Резюме по данным литературы	УД
Диагноз тромбоза почечной вены устанавливается при УЗИ в режиме цветного допплера с последующей хирургической ревизией для оценки состояния трансплантата	2b
Варианты лечения тромбоза почечной вены включают открытую тромбэктомию в случае сохранения функции трансплантата и нефрэктомию при потере функции	2b

Рекомендации	СР
При подозрении на тромбоз почечной вены показано УЗИ в режиме цветного допплера	Сильная
При ультразвуковых признаках плохого кровоснабжения трансплантата показана хирургическая ревизия	Слабая
При интраоперационном подтверждении тромбоза почечной вены показана открытая тромбэктомия в случае сохранения функции трансплантата и нефрэктомия при утрате функции	Слабая
Для профилактики тромбоза почечной вены не показана фармакологическая профилактика	Сильная

3.1.7.5. Стеноз почечной артерии трансплантата

Частота стеноза почечной артерии после трансплантации составляет 1–25% [178, 179]. Факторы риска включают небольшой калибр и атеросклероз донорской артерии, травму артерии при изъятии почки, отсутствие лоскута артерии, технику анастомоза (узловой и непрерывный шов) и интраоперационное повреждение подвздошной артерии [180, 181]. Стеноз чаще развивается в зоне анастомоза [180, 181]. К симптомам могут относиться артериальная гипертензия, резистентная к медикаментозной терапии, и/или повышение уровня креатинина крови без гидронефроза или инфекции (30). Диагноз стеноза почечной артерии трансплантата устанавливается при выявлении на УЗИ в режиме цветного допплера пиковой систолической скорости в почечной артерии > 200 мл/сек [180]. В случае сомнительных результатов УЗИ необходимо выполнить МР- или КТ-ангиографию [182]. Важно определить, является ли стеноз гемодинамически значимым. Стеноз > 50% считается фактором риска повреждения почки [183]. При менее выраженном стенозе (< 50%), отсутствии симптомов и нарушения функции трансплантата показано консервативное лечение, однако требуется тщательная оценка в динамике результатов УЗИ в режиме цветного допплера и клинических данных, учитывая возможный риск повреждения трансплантата [180]. При клинически значимом стенозе и/или выявлении стеноза > 50% на УЗИ в режиме цветного допплера для подтверждения диагноза необходимо выполнить артериографию. При подтверждении стеноза и необходимости лечения показана чрескожная баллонная ангиопластика/стентирование или открытая реконструкция. Интервенционное эндоваскулярное лечение является методом первой линии. К показаниям к открытой реконструкции относятся ранние сроки после трансплантации, множественные стенозы, протяженный и выраженный стеноз или неэффективность баллонной ангиопластики [180, 181].

Резюме по данным литературы	УД
Необходимо исключать стеноз артерии трансплантата в случае рефрактерной артериальной гипертензии и/или повышения уровня креатинина крови без гидронефроза/инфекции	3
Диагноз стеноза почечной артерии трансплантата устанавливается при выявлении на УЗИ в режиме цветного допплера пиковой систолической скорости > 200 мл/сек	2а
Интервенционное эндоваскулярное лечение является методом первой линии при стенозе артерии трансплантата. При наличии противопоказаний или неэффективности ангиопластики показана хирургическая реконструкция	3

Рекомендации	СР
Для диагностики стеноза артерии показано УЗИ в режиме цветного допплера. В случае сомнительных результатов УЗИ необходимо выполнить МР- или КТ-ангиографию	Сильная
Первой линией лечения стеноза артерии является чрескожная ангиопластика/стентирование	Сильная
Хирургическое лечение показано в ранние сроки после трансплантации, при протяженном или выраженном сужении, неэффективности ангиопластики, а также множественных стенозах	Сильная

3.1.7.6. Артериовенозные фистулы и псевдоаневризмы после биопсии почки

Чрескожная биопсия почки может привести к развитию артериовенозной фистулы или псевдоаневризмы в 1–18% случаев [184]. Этиология артериовенозных фистул связана с одновременным повреждением расположенных рядом артериальных и венозных сосудов. Псевдоаневризма развивается при повреждении только артериального сосуда. Обе патологии выявляются на УЗИ в режиме цветного допплера [167]. В большинстве случаев артериовенозная фистула протекает бессимптомно и закрывается в течение 1–2 лет, но в 30% она сохраняется и становится симптоматической. Как правило, симптомы включают артериальную гипертензию, гематурию и дисфункцию трансплантата вследствие шунтирования крови между артерией и веной. Кроме того, при росте псевдоаневризмы увеличивается риск спонтанного разрыва. При артериовенозных фистулах и псевдоаневризмах методом выбора является ангиография с селективной или суперселективной эмболизацией [185]. Крайним методом остается резекция или полное удаление трансплантата [167].

Рекомендации	СР
При подозрении на артериовенозную фистулу или псевдоаневризму показано УЗИ в режиме цветного допплера	Сильная
Ангиографическая эмболизация является методом первой линии при симптоматической артериовенозной фистуле или псевдоаневризме	Сильная

3.1.7.7. Лимфоцеле

Лимфоцеле является относительно частым осложнением (1–26%) [186]. Этиологические факторы включают сахарный диабет, прием ингибиторов мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR), например сиролимуса, и острую реакцию отторжения [187]. При крупном и симптоматическом лимфоцеле лапароскопическая фенестрация дает более низкую частоту рецидива (8%) и осложнений (14%) по сравнению с открытой операцией и аспирацией [188]. Другим вариантом является установка чрескожного дренажа (по типу «pig-tail») с эффективностью до 50% [163]. Хотя чрескожная аспирация технически выполнима, частота рецидива может достигать 95% [188] с повышенным риском местных воспалительных осложнений (6–17%) [188]. Использование склерозирующих препаратов, включая этанол, фибриновый клей, гентамицин или октреотид, снижает частоту рецидива по сравнению с простой аспирацией [188, 189].

Рекомендации	СР
Первым методом лечения крупного и симптоматического лимфоцеле является чрескожная установка дренажа	Сильная
При неэффективности чрескожного лечения показана фенестрация	Сильная

3.1.7.8. Экстравазация

Экстравазация наблюдается в 0–9,3% случаев [190]. Уринома может формироваться в зоне анастомоза мочеточника или мочевого пузыря [191]. Наиболее важными причинами являются некроз мочеточника и/или несостоятельность швов [192, 193]. К факторам риска, не связанным с техникой

анастомоза, относят возраст реципиента, количество почечных артерий, локализацию артериального анастомоза, реакцию острого отторжения, патологию мочевого пузыря и режим иммуносупрессии [194]. Диагностика экстравазации основана на учете объема диуреза и определении уровня креатинина в отделяемом по дренажам [192]. Для снижения риска некроза мочеточника важно сохранять кровоснабжение в его дистальном отделе [192]. Кроме того, рекомендуется проводить рутинное стентирование [193, 195]. Тактика при экстравазации зависит от локализации (лоханка, проксимальный или дистальный отдел мочеточника и мочевой пузырь), времени развития и объема уриномы. При появлении небольшой уриномы в раннем послеоперационном периоде показано консервативное лечение (установка уретрального катетера, нефростомы или стента) [196]. В случае неэффективности консервативного лечения или массивной экстравазации показано хирургическое лечение. Реимплантация мочеточника в мочевой пузырь или собственный мочеточник одинаково эффективна [133, 196].

Резюме по данным литературы	**УД**
Диагностика экстравазации основана на учете объема диуреза и определении уровня креатинина в отделяемом по дренажам	3
При появлении небольшой уриномы в раннем послеоперационном периоде показано консервативное лечение	3
В случае неэффективности консервативного лечения или массивной экстравазации показано хирургическое лечение	2b

Рекомендации	**СР**
При экстравазации мочи необходимо установить мочеточниковый стент и/или чрескожную нефростому	Сильная
При неэффективности консервативного лечения показана хирургическая реконструкция	Сильная

3.1.7.9. Стриктура мочеточника

Стриктура мочеточника является частым осложнением у реципиента и встречается в 0,6–10,5% случаев [197]. Ранние стриктуры (в течение 3 месяцев после операции) обычно связаны с техникой анастомоза или нарушением кровоснабжения мочеточника при трансплантации. Поздние стриктуры (после 6 месяцев) могут быть вызваны инфекцией, фиброзом, прогрессированием сосудистых изменений и/или реакцией отторжения [192, 198]. Клинически значимые стриктуры мочеточника проявляются гидронефрозом при УЗИ и нарушением функции почки. В таких случаях прежде всего необходимо установить нефростому и выполнить антеградную пиелографию [197]. Последующие варианты лечения зависят в основном от времени развития, локализации и протяженности стриктуры, обратимости нарушений функции почки и предпочтений хирурга. При протяженности менее 3 см можно выполнить эндоскопическое лечение, например антеградную баллонную дилатацию или антеградную уретероскопию гибким эндоскопом с лазерным рассечением стриктуры. Эффективность эндоскопической коррекции составляет 50%, однако максимальная эффективность наблюдается при протяженности стриктур менее 1 см [199–201]. В случае рецидива стриктуры после эндоскопического лечения и/или протяженности более 3 см показана реконструкция [198], включая прямую реимплантацию мочеточника, лоханочно-пузырный анастомоз (в том числе с подшиванием мочевого пузыря к поясничной мышце и/или пластикой по Боари) или в случае сохраненного собственного мочеточника – уретероуретероанастомоз [202, 203]. При своевременном лечении стриктуры мочеточника не оказывают влияния на выживаемость пациентов или выживаемость трансплантата.

Резюме по данным литературы	**УД**
Клинически значимые стриктуры мочеточника проявляются гидронефрозом при УЗИ и нарушением функции почки.	3
В случае развития стриктуры прежде всего необходимо установить нефростому и выполнить антеградную пиелографию.	2b
При протяженности менее 3 см можно выполнить эндоскопическое лечение.	3
При протяженности стриктуры более 3 см или в случае рецидива после эндоскопического лечения необходимо выполнять реконструкцию.	2b

Рекомендации	СР
При развитии стриктуры необходимо установить нефростому для дренирования почки и оценки точной локализации и протяженности стриктуры при антеградной пиелографии	Сильная
При протяженности менее 3 см показана реконструкция или эндоскопическое лечение, например антеградная баллонная дилатация или антеградная уретероскопия гибким эндоскопом с лазерным рассечением стриктуры	Сильная
В случае позднего рецидива стриктуры и/или протяженности стриктуры более 3 см при отсутствии противопоказаний показана реконструкция	Сильная

3.1.7.10. Гематурия

Частота гематурии варьирует от 1 до 34% [190]. Согласно данным литературы, самая низкая частота гематурии наблюдается при технике Лих-Грегуара. Кроме того, тщательный гемостаз во время реимплантации позволяет снизить риск кровотечения [130, 190, 191]. Первой линией лечения является промывание мочевого пузыря. В ряде случаев требуется выполнение цистоскопии с отмыванием сгустков и/или коагуляцией зоны кровотечения [190].

3.1.7.11. Рефлюкс и острый пиелонефрит

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс развивается в 1–86% случаев [190, 205], а острый пиелонефрит у реципиента – в 13% случаев. Риск острого пиелонефрита повышен у пациентов с инфекцией нижних мочевыводящих путей и цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекцией [206]. Эндоскопическое введение сополимера декстраномера/гиалуроновой кислоты является первой линией терапии пузырно-мочеточникового рефлюкса с эффективностью 57,9% после первого введения и 78,9% после второго введения [207]. К другим вариантам относятся реимплантация мочеточника или пиелоуретероанастомоз с собственным мочеточником [202].

Рекомендации	СР
Первой линией терапии симптоматического пузырно-мочеточникового рефлюкса является эндоскопическое введение объемообразующих веществ	Слабая

3.1.7.12. Камни почки

Мочекаменная болезнь развивается у 0,2–1,7% реципиентов [208, 209]. Наиболее частые причины включают гиперфильтрацию, почечный канальцевый ацидоз, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, гипоцитратурию, гипероксалурию, гиперурикемию, избыточно щелочную мочу, персистирующий третичный гиперпаратиреоз и стриктуры мочеточника [210, 211]. К другим факторам риска относится пузырно-мочеточниковый анастомоз. Самые низкие показатели встречаемости камней почек описаны для техники Лих-Грегуара [209]. Наиболее частыми симптомами являются лихорадка, повышение уровня креатинина, снижение диуреза и гематурия. Болевой синдром, как правило, отсутствует в связи с нарушением иннервации. Диагноз обычно устанавливается на УЗИ, хотя для оценки локализации и размера камня может потребоваться КТ почек, мочеточников и мочевого пузыря [210]. Тактика лечения зависит от размера и локализации камня и наличия обструкции. Первой линией лечения при камне, вызывающем обструкцию, должна быть установка нефростомы или, в ряде случаев, стента [212].

Дистанционная литотрипсия считается методом первой линии при камнях размером до 15 мм с показателями эффективности от 40 до 80% в зависимости от локализации камня [212]. Уретероскопия антеградным и ретроградным доступом показана при камнях размером < 20 мм и имеет эффективность до 67% [132, 209, 213]. При камнях размером более 20 мм показана чрескожная нефролитотрипсия, обладающая высокой эффективностью. В случае крупных вколоченных камней высокоэффективными методами являются уретероуретеро-, пиелоуретеро- или уретеронеоцистоанастомоз [209].

Резюме по данным литературы	УД
Дистанционная литотрипсия является методом первой линии при камнях размером до 15 мм	2b
Другие варианты лечения включают антеградную/ретроградную уретероскопию и чрескожную нефролитотрипсию, поскольку они обладают более высокой эффективностью	2b
При более крупных камнях (> 20 мм) показана чрескожная нефролитотрипсия, которая имеет высокую эффективность	2b

Рекомендации	СР
Необходимо выявлять причины образования камней у реципиента	Сильная
В случае обструкции мочеточника камнем показана установка нефростомы или стента	Сильная
При камнях размером до 15 мм показана дистанционная литотрипсия или антеградная/ретроградная уретероскопия	Сильная
При камнях размером > 20 мм показана чрескожная нефролитотрипсия	Слабая

3.1.7.13. Раневая инфекция

Частота раневой инфекции составляет около 4%. Факторы риска включают возраст старше 60 лет, высокий индекс массы тела, анемию, гипоальбуминемию и длительное время операции (> 200 минут) [214]. Наиболее часто выявляемыми патогенами являются Enterobacteriaceae, Staphylococcus aureus и Pseudomonas [202]. Использование подкожных швов, отсутствие в анамнезе диализа, перевязка или обработка электроинструментами лимфатических стволов, профилактическая фенестрация, снижение дозы кортикостероидов и проведение иммуносупрессии без сиролимуса/эверолимуса позволяют снизить риск раневых осложнений [214].

3.1.7.14. Послеоперационная грыжа

Послеоперационная грыжа развивается примерно в 4% случаев после открытой трансплантации почки. К факторам риска относятся возраст, ожирение, сахарный диабет, гематома, реакция отторжения, повторная операция через доступ, используемый при трансплантации, и применение ингибиторов m-TOR. Инфицирование сетчатого импланта является фактором риска рецидива послеоперационной грыжи [215]. Открытый и лапароскопический доступы обладают высокой эффективностью и безопасностью [215].

3.1.8. Урологические злокачественные новообразования и трансплантация почки

Настоящий раздел ограничен синопсисом трех систематических обзоров, проведенных рабочей группой ЕАУ по трансплантации почки. Содержание настоящего раздела будет расширено в рекомендациях 2020 г. и включит оценку встречаемости урологических злокачественных опухолей до и после трансплантации почки и роль иммуносупрессии в рецидиве опухолей после трансплантации. Кроме того, будут представлены более подробные рекомендации по интервалу времени от момента лечения опухоли до включения в лист ожидания трансплантации.

3.1.8.1. Злокачественные новообразования перед трансплантацией почки

3.1.8.1.1. У реципиента

Стандартное обследование кандидатов на трансплантацию включают систематический скрининг на наличие активного/латентного злокачественного новообразования в настоящее время или в анамнезе. В ряде случаев может быть затруднительным определить, подходит ли кандидат с онкоурологическим анамнезом для трансплантации и насколько долгим должен быть период ожидания перед трансплантацией. К настоящему времени период ожидания определяется на основании реестра Цинциннати, в котором фиксируется тип опухоли и время между проведенным лечением и трансплантацией почки. Однако у реестра Цинциннати имеются недостатки, поскольку в нем не учитывается онкоэпидемиология или изменения с течением времени диагностических и лечебных мероприятий, а также повышение точности прогностических шкал. Кроме того, в реестре не указывается проведенное лечение и стадирование опухолевого процесса.

В соответствии с результатами недавно проведенного систематического обзора, риск рецидива почечно-клеточного рака и рака предстательной железы не отличается у пациентов после трансплантации (n = 786) и больных, получающих диализ (n = 1,733). Особенно это касается рака предстательной железы низкой степени/стадии, для которого характерен низкий риск рецидива и имеются точные прогностические номограммы [216]. При почечно-клеточном раке низкой степени/стадии показатели рецидива были значимыми для обеих групп пациентов; однако рецидивы развивались преимущественно в контралатеральной почке и не влияли на выживаемость трансплантата [216].

Рак яичка имеет низкий риск рецидива, но в ряде публикаций описана вероятность позднего рецидива даже при опухолях I стадии [216].

Случаи переходно-клеточного рака описаны преимущественно при нефропатии, связанной с аристолохиевой кислотой, при которой частота синхронных двусторонних опухолей составляет 10–16% с риском контралатерального рецидива 31–39% [216].

Данные результаты показывают, что пациентов с раком предстательной железы низкой стадии/степени (уровень ПСА < 10 нг/мл, индекс Глисона 6 баллов и стадия T1/T2a) или почечно-клеточ-

ным раком стадии T1, которым проведено необходимое лечение, можно включать в лист ожидания трансплантации без дополнительных задержек, так же как и пациентов без онкологических заболеваний. Однако, учитывая низкий уровень доказательности, требуется проведение большего количества исследований, чтобы стандартизировать период ожидания перед трансплантацией почки.

Резюме по данным литературы	**УД**
Почечно-клеточный рак	
Частота рецидива у пациентов после трансплантации или больных, находящихся на гемодиализе, при наблюдении < 1 года, 1–5 и > 5 лет составляет 0–8 и 0%, 0–27 и 0–9% и 0–41 и 0–48% соответственно	2b
Показатели пятилетней выживаемости пациентов после трансплантации или больных, находящихся на гемодиализе, составляют 80–100 и 76–100% соответственно	
Рак предстательной железы	
Частота рецидива у пациентов после трансплантации при наблюдении < 1 года и > 5 лет составляют 0–9 и 4–20% соответственно	2b
Показатели одно- и пятилетней выживаемости пациентов после трансплантации варьируют от 62 до 100%	

Рекомендации	**СР**
Пациентов с почечно-клеточным раком или раком предстательной железы низкой стадии/степени, которым проведено необходимое лечение, можно включать в лист ожидания трансплантации без дополнительных задержек	Слабая

3.1.8.1.2. У потенциального донора почки

В общей популяции почечно-клеточный рак составляет 3% от всех злокачественных опухолей с наибольшей встречаемостью у лиц старше 60 лет. Увеличение возраста доноров может привести к более частому случайному выявлению опухолей почки и теоретически снизить количество почек, доступных для трансплантации. Основным хирургическим подходом в таких случаях является удаление опухоли ex vivo с отрицательным хирургическим краем, исследованием биоптатов методом замороженных срезов, ренорраф ией и трансплантацией по стандартной методике [217].

В недавно проведенном систематическом обзоре оценивали эффективность и недостатки использования почек с небольшими опухолями для трансплантации, как трупных, так и изъятых у живых доноров. Показатели пятилетней выживаемости пациентов и выживаемости трансплантата составили 92 и 95,6% соответственно [217]. Удаление опухоли выполнялось ex vivo у всех пациентов, кроме двух (107/109), и в подавляющем большинстве случаев был диагностирован почечно-клеточный рак (88/109), чаще всего светлоклеточного типа [217]. Несмотря на низкий уровень доказательности данного систематического обзора, результаты свидетельствуют о возможности использования для трансплантации почек с небольшими опухолями без ухудшения онкологических или функциональных показателей по сравнению с другими донорскими почками.

Резюме по данным литературы	**УД**
Удаление опухоли выполнялось *ex vivo* у всех пациентов, кроме двух (107/109)	2b
Показатели общей одно-, трех- и пятилетней выживаемости составили 97,7, 95,4 и 92% соответственно	
Средние показатели выживаемости трансплантата через год, три и пять лет составили 99,2, 95 и 95,6% соответственно	

Рекомендации	**СР**
При выявлении небольшой опухоли почки не следует отказываться от трансплантации	Слабая

3.1.8.2. Злокачественные новообразования после трансплантации почки

Развитие рака после трансплантации почки становится важной проблемой, поскольку представляет собой одну из основных причин смерти. Урологические опухоли чаще выявляются после пересадки почки, отчасти из-за возраста реципиентов и увеличения продолжительности жизни после трансплантации.

Лечение локализованного рака предстательной железы после пересадки почки является затруднительным из-за наличия почки в тазовой области. В двух систематических обзорах показаны сопоставимые онкологические результаты лечения рака предстательной железы у пациентов после

трансплантации почки по сравнению с общей популяцией [218, 219]. Радикальная простатэктомия, проводимая в высокоспециализированной клинике с большим потоком пациентов, была методом выбора в 75 случаях из 85 [218, 219]. По данным Marra и соавт., при средней длительности наблюдения 24 месяца канцероспецифическая выживаемость после радикальной простатэктомии составляет 96,8%, лучевой и гормональной терапии – 88,2%, а брахитерапии – 100% [219]. В исследовании Hevia и соавт. пятилетняя канцероспецифическая выживаемость после радикальной простатэктомии, лучевой терапии и брахитерапии составила 97,5, 87,5 и 94,4% соответственно [218].

Резюме по данным литературы	**УД**
При локализованном раке предстательной железы у пациентов после трансплантации почки чаще всего проводится радикальная простатэктомия	2b
Онкологические результаты лечения рака предстательной железы у пациентов после трансплантации почки сравнимы с общей популяцией	2b

Рекомендации	**СР**
При планировании лечения рака предстательной железы необходимо помнить о наличии в тазу трансплантированной почки и возможности последующей трансплантации	Сильная
Пациентов после трансплантации почки, у которых развивается рак предстательной железы, необходимо направлять в специализированный центр трансплантологии	Сильная

3.1.9. Совместимость донора и реципиента

Для антигенов гистосовместимости характерен значительный полиморфизм (по HLA-антигенам), и исследование гистосовместимости (или HLA-типирование) на сегодняшний день не утратило своей значимости при трансплантации почки, поскольку успешность трансплантации коррелирует с числом совпадений HLA-антигенов у донора и реципиента [220–223]. При несовместимости HLA-антигенов запускаются процессы пролиферации и активации Т-лимфоцитов CD4+ и CD8+ реципиента, что сопровождается сопутствующей активацией процессов выработки аллоантител В-лимфоцитами. Как следствие, развивается клеточная и гуморальная реакция отторжения трансплантата. При исследовании гистосовместимости основное внимание следует уделить определению HLA-антигенов; от данного показателя зависят результаты трансплантации. У всех потенциальных доноров и реципиентов должны быть определены фенотипы HLA-A, HLA-B, и HLA-DR, в соответствии с современными рекомендациями и законодательством [220–225]. Кроме того, рекомендуется определять фенотипы HLA-DQ донора и реципиента. Также можно выполнить анализ фенотипа HLA-DP, особенно у сенсибилизированных реципиентов [220–225].

Всем пациентам, находящимся в листе ожидания трансплантации почки, показан скрининг анти-HLA-антител в плазме крови (данные антитела могут образовываться после беременности, предыдущей трансплантации, реакции отторжения трансплантата и переливания крови) [220–225]. Тщательный предтрансплантационный скрининг анти-HLA-антител должен проводиться в соответствии с современными рекомендациями [220–225]. Согласно рекомендациям национальных и/или международных организаций трансплантологов, потенциальные реципиенты органов должны проходить скрининг HLA-специфических антител каждые 3 месяца [220–225]. На 2-ю и 4-ю недели после каждого иммунокомпрометирующего события (переливание крови, трансплантация, беременность и удаление трансплантата) должен проводиться данный вид скрининга [220–225]. В случае высокой сенсибилизации пациенты должны иметь приоритетный доступ к специальным программам распределения [222, 223, 225], включая программу допустимой несовместимости Eurotransplant [226]. Необходимо проводить тщательный анализ специфичности анти-HLA-антител, чтобы избежать недопустимых HLA-антигенов и определить допустимые HLA-антигены у потенциальных доноров, которые не приведут к реакции отторжения трансплантата. Критерии недопустимых HLA-антигенов определяются в соответствии с местными протоколами и международными рекомендациями [220–224, 227]. Информация о недопустимых HLA-антигенах должна размещаться в специализированных базах данных (реестрах трансплантации), что позволяет исключить возможность нецелесообразной транспортировки донорских почек реципиентам с высокой сенсибилизацией.

С целью предотвращения молниеносного отторжения трансплантата перед каждой трансплантацией почки и перед каждой комбинированной трансплантацией почки/поджелудочной железы целесообразно выполнять исследование антигенной лимфоцитарной перекрестной совместимости донора и реципиента в соответствии с национальными и международными рекомендациями (цитотоксический тест на совместимость, virtual) [220–223, 225].

Лаборатории, в которых проводится определение HLA-антигенов, анти-HLA-антител и перекрестной совместимости для центров трансплантации, должны проходить строгую аккредитацию для подтверждения точности и достоверности [214, 215, 220–222]. Они должны соблюдать стандарты национальных и международных организаций, например Европейской федерации иммуногенетики [225].

Определение совместимости по антигенам группы крови (по системе АВО), а также HLA-фенотипам имеет важнейшее значение для трансплантации почки. В будущем ситуация может измениться. Так, в США новая система подбора донорских органов допускает пересадку почек от доноров с антигенами А2 и А2В реципиентам с антигеном В [223]. Во избежание роста дисбаланса между потребностями и количеством донорских почек у реципиентов с антигеном О, в ряде организаций по подбору донорских органов имеется ряд исключений по АВО-антигенам, например, допускаются почки с полной совместимостью по HLA-A+B+DR-антигенам [223, 224]. С появлением методов элиминации антител, мощной иммуносупрессии и новых препаратов (анти-В-лимфоцитарные препараты) стало возможным проведение успешной трансплантации от живых доноров с несовместимостью по АВО-антигенам с хорошими отдаленными результатами [228, 229], несмотря на более высокие затраты и частоту инфекции.

В настоящее время обсуждается даже несовместимость по HLA-антигенам, учитывая доступность новых техник десенсибилизации в случае забора почки у живых доноров [230, 231]. Хотя показатели сохранения трансплантата ниже и чаще встречаются гуморальные реакции отторжения, выживаемость пациентов лучше, чем у больных, находящихся в листе ожидания и получающих диализ. Несмотря на быстрое развитие этой области, необходимо провести дальнейшие исследования для разработки стандартных протоколов. До этого момента протоколы «десенсибилизации» остаются экспериментальными и их можно использовать только в специализированных центрах с полным описанием результатов. Необходимо информировать пациентов о рисках и ограничениях, а также об альтернативных вариантах (допустимые программы несовместимости, кросс-трансплантация и донорские цепи).

Резюме по данным литературы	**УД**
Определение HLA-фенотипа имеет очень важное значение при трансплантации почки, поскольку успешность трансплантации коррелирует с числом совпадений HLA-антигенов у донора и реципиента. При исследовании гистосовместимости основное внимание следует уделить определению HLA-антигенов; от данного показателя зависят результаты трансплантации	3
С целью предотвращения молниеносного отторжения трансплантата перед каждой трансплантацией почки и перед каждой комбинированной трансплантацией почки/поджелудочной железы целесообразно выполнять исследование антигенной лимфоцитарной перекрестной совместимости донора и реципиента (CDC, virtual) в соответствии с национальными и международными рекомендациями	3

Рекомендации	**СР**
У всех кандидатов, находящихся в ожидании трансплантации почки, должны быть определены антигены группы крови (по системе АВО), а также HLA-фенотипы (A, B и DR)	Сильная
Рекомендуется определять фенотипы HLA-DQ донора и реципиента. У сенсибилизированных реципиентов также можно выполнить анализ фенотипа HLA-DP	Сильная
Перед трансплантацией необходимо выполнить тщательный анализ анти-HLA-антител	Сильная
Во избежание молниеносного отторжения трансплантата перед каждой трансплантацией почки и перед каждой комбинированной трансплантацией почки/поджелудочной железы целесообразно выполнять исследование антигенной лимфоцитарной перекрестной совместимости донора и реципиента	Сильная

3.1.10. Иммуносупрессивная терапия после трансплантации почки

Принцип, лежащий в основе успешной иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки, заключается в сбалансированности. Необходимо назначить такие дозы препарата, которые будут достаточны для подавления реакции отторжения трансплантата без причинения вреда здоровью реципиента. Благодаря накоплению знаний о природе иммунной реакции стало возможным создать безопасные современные иммуносупрессивные препараты [232, 233], подавляющие активность сенсибилизированных к трансплантату лимфоцитов. Иммуносупрессия имеет особенно важное значение в раннем посттрансплантационном периоде, когда отмечается максимальная вероятность развития ранних реакций отторжения трансплантата.

В позднем послеоперационном периоде происходит так называемая адаптация трансплантата, вследствие чего у пациентов, получающих поддерживающие дозы иммуносупрессивных препаратов, отмечается очень низкая вероятность развития реакций отторжения трансплантата. Таким образом, с течением времени профилактика реакции отторжения выстраивается по принципу убывания: снижение доз и последующая отмена кортикостероидных препаратов, а также постепенное уменьшение доз ингибитора кальциневрина [232–234].

К неспецифическим побочным эффектам иммуносупрессивной терапии относится увеличение риска возникновения злокачественных новообразований и инфекций, особенно оппортунистических [232–234]. Для всех иммуносупрессоров характерны специфические дозозависимые побочные эффекты. Целью современных иммуносупрессивных протоколов является уменьшение выраженности препарат-специфических побочных эффектов с помощью синергетических режимов. Истинный синергетический режим позволяет существенно сократить дозы иммуносупрессивных препаратов и тем самым уменьшить выраженность побочных эффектов, при этом поддерживая необходимый уровень иммунной супрессии.

Современные режимы первичной иммунной супрессии характеризуются высокой эффективностью и хорошей переносимостью [232–235]. Данные режимы применяются в большинстве случаев и включают использование следующих групп препаратов:

- ингибиторы кальциневрина (предпочтительно такролимус, альтернатива циклоспорин);
- микофенолата мофетил или микофенолат натрия для энтерального применения;
- кортикостероидные препараты (преднизолон или метилпреднизолон);
- индукционная терапия (предпочтительно базиликсимаб у пациентов с низким или стандартным риском реакций отторжения и антитимоцитарный глобулин у пациентов с высоким риском реакций отторжения).

Приведенный терапевтический режим отражает современный международный стандарт тактики у реципиентов [232–234], и его можно видоизменять в соответствии с индивидуальными особенностями и риском реакций отторжения. Данный стандартный режим, вероятно, будет претерпевать определенные изменения по мере появления новых иммуносупрессивных препаратов, а также новых терапевтических режимов [232–234]. Кроме того, любой первичный режим иммуносупрессии должен основываться на индивидуальных потребностях пациентов, в зависимости от побочных эффектов, отсутствия эффективности или требований протокола.

Рекомендации	**СР**
Базовая профилактика реакций отторжения должна включать комбинацию ингибиторов кальциневрина (предпочтительно такролимус), микофенолат, кортикостероиды и индукционный препарат (базиликсимаб или антитимоцитарный глобулин)	Сильная

3.1.10.1. Ингибиторы кальциневрина

Для циклоспорина и такролимуса характерны выраженные побочные эффекты, представляющие угрозу как для трансплантата, так и для пациента [232–238]. Еще более важно то, что оба данных препарата обладают нефротоксичностью [239, 240] и при продолжительном использовании служат основной причиной нарушения функции трансплантата [241], в результате приводящей к полной утрате или тяжелой хронической болезни почки (в том числе и у реципиентов, которым были пересажены другие органы, не почки).

Для обоих препаратов существует критическая доза, в связи с чем отклонения от стандартной терапевтической концентрации могут сопровождаться выраженными токсическими проявлениями или неэффективностью лечения. Из-за узкого терапевтического диапазона и высокого потенциала взаимодействия с другими препаратами необходим мониторинг базовой концентрации.

В метаанализе такролимуса и циклоспорина показаны сопоставимые результаты в отношении общей выживаемости и выживаемости трансплантата [232–238, 242, 243]. По данным ряда анализов, такролимус показал себя более эффективным в профилактике реакций отторжения и давал более высокие показатели выживаемости трансплантата. В различных исследованиях при использовании такролимуса функция почки была лучше [243–247]. Таким образом, оба ингибитора кальциневрина можно использовать для эффективной профилактики острой реакции отторжения, но из-за более высокой эффективности в качестве первой линии рекомендуется применять такролимус [233].

Для обоих препаратов доступно несколько лекарственных форм [248–255]. Режим дозирования такролимуса один раз в сутки выглядит более предпочтительным для пациентов и обеспечивает более высокую приверженность и более низкие фармакокинетические различия [256].

Необходимо принимать меры предосторожности (тщательное наблюдение и определение уровня препаратов) после перехода с одной формы на другую [257–261]. В случае развития специфических побочных эффектов ингибиторов кальциневрина (гирсутизм, алопеция, гиперплазия десен, сахарный диабет, полиомавирусная нефропатия) может быть эффективным переход от одного препарата к другому [232–234, 262]. Из-за различий в эффективности и профиле безопасности выбор ингибитора кальциневрина должен быть основан на индивидуальных рисках и преимуществах для каждого пациента.

Несмотря на побочные эффекты, ингибиторы кальциневрина являются краеугольным камнем современных режимов иммуносупрессии в течение уже более 20 лет, поскольку позволяют значительно улучшить выживаемость трансплантатов почки [232, 233]. Целью разработки новых протоколов является минимизация или даже отказ от ингибиторов кальциневрина [234, 237, 263–266]. Тем не менее, до тех пока не будет доказана эффективность таких подходов, ингибиторы кальциневрина остаются стандартом лечения [232, 233, 267]. При тяжелых побочных эффектах, связанных с ингибиторами кальциневрина, может потребоваться отмена, замена или значительное снижение их дозировок [232, 234, 237, 263, 264]. Необходимо уделять особое внимание пациентам, получающим поддерживающую иммуносупрессию, которым может требоваться более низкая дозировка, чем считалось ранее [232, 234, 264, 265, 268].

Резюме по данным литературы	**УД**
В метаанализе показано, что такролимус и циклоспорин дают сопоставимые результаты в отношении общей выживаемости пациентов и выживаемости трансплантата, однако такролимус более эффективен в профилактике отторжения трансплантата	1a
Из-за различий в эффективности и профиле безопасности при выборе ингибитора кальциневрина необходимо учитывать риск развития реакций отторжения, характеристики, проводимую иммуносупрессию и социально-экономические факторы, связанные с реципиентом	1

Рекомендации	**СР**
Ингибиторы кальциневрина показаны для профилактики реакций отторжения, поскольку они остаются наилучшим вариантом до тех пор, пока не будут получены отдаленные результаты применения более новых препаратов	Сильная
Такролимус является ингибитором кальциневрина первой линии из-за более высокой эффективности	Сильная
Необходимо мониторировать уровень циклоспорина и такролимуса в крови, чтобы проводить коррекцию дозировок	Сильная

3.1.10.2. Микофенолаты

Микофенолаты, микофенолата мофетил и микофенолат натрия для энтерального применения, являются производными микофеноловой кислоты, которая ингибирует инозин-монофосфат-дегидрогеназу (ИМФДГ) [269–273]. Терапевтическое действие микофенолатов основано на ингибировании синтеза гуанозин-монофосфата (ГМФ) в процессе метаболического образования пуринов de novo. Поскольку функция и пролиферация лимфоцитов в большей степени (по сравнению с другими типами клеток) зависят от образования пуринов de novo, ингибиторы ИМФДГ обеспечивают более специфическую (лимфоцит-опосредованную) иммуносупрессию. Совместное применение микофенолата с преднизолоном и ингибиторами кальциневрина позволяет значительно снизить вероятность реакций отторжения трансплантата, подтвержденных на биопсии [232, 235, 269–273]. Микофеноловая кислота не обладает нефротоксичностью, однако она подавляет функцию костного мозга и может вызывать ЦМВ-инфекцию и гастроинтестинальные побочные эффекты, в частности диарею [232, 235, 269–273]. Кроме того, при назначении микофеноловой кислоты чаще наблюдается полиомавирусная нефропатия, особенно при комбинированном использовании с такролимусом [274].

Обе лекарственные формы микофеноловой кислоты обладают сопоставимой эффективностью и почти идентичным профилем безопасности [230, 264, 267, 269–272], хотя результаты ряда проспективных исследований свидетельствуют о более благоприятном профиле гастроинтестинальной токсичности при использовании микофенолата натрия для энтерального применения у пациентов, у которых развиваются нежелательные явления на фоне микофенолата мофетила. При этом отсутствуют результаты проспективных рандомизированных исследований [269–273, 275].

Микофеноловая кислота рекомендуется к применению [233]. Стандартные дозы в комбинации с циклоспорином составляют: микофенолата мофетил 1 г 2 раза в сутки или микофенолат натрия для энтерального применения 720 мг 2 раза в сутки, причем в последнее время предлагаются и более высокие начальные дозы [232, 233, 269–273]. Несмотря на частое использование с такролимусом, на сегодняшний день не имеется доказательной базы по указанной комбинации для выбора оптимальных доз [232, 269, 271, 272, 276]. Такролимус не влияет на экспозицию микофеноловой кислоты, и при совместном использовании экспозиция микофеноловой кислоты примерно на 30% выше, чем при приеме циклоспорина. В большинстве центров трансплантологии используют такие же начальные дозировки, как и при лечении циклоспорином, однако при этом нередко снижают дозы вследствие гастроинтестинальной токсичности. В исследованиях с низким уровнем доказательности показано, что снижение дозы микофеноловой кислоты связано с ухудшением результатов, особенно при комбинации микофеноловой кислоты с циклоспорином [270–272, 277, 278]. Учитывая высокую частоту побочных эффектов, в ряде центров снижают дозу микофеноловой кислоты у больных, получающих такролимус [269, 271]. У пациентов, получающих микофенолат в комбинации с такролимусом, рекомендуется проводить регулярный мониторинг полиомавирусной инфекции (вирус БК) [232, 274].

В связи с высокой частотой возникновения ЦМВ-инфекции на фоне применения микофеноловой кислоты целесообразно проведение соответствующих мероприятий профилактики и регулярный скрининг виремии [232, 279]. ЦМВ-положительным реципиентам и ЦМВ-отрицательным реципиентам при пересадке почки от ЦМВ-инфицированных доноров необходимо проводить профилактику противовирусными препаратами (например, валганцикловиром) на рутинной основе, поскольку они позволяют снизить риск заболеваемости и смертности от ЦМВ-инфекции при трансплантации солидных органов и получить более высокие показатели выживаемости трансплантата почки.

Преимущества мониторинга уровня микофенолата до конца не изучены, и поэтому его в большинстве случаев не рекомендуют [269, 271, 272, 280].

У пациентов, получающих поддерживающую терапию иммуносупрессорами, микофеноловая кислота эффективна в большинстве случаев при необходимости отмены кортикостероидов [281], а также при необходимости существенного уменьшения дозы нефротоксических ингибиторов кальциневрина, что сопровождается улучшением функционального состояния трансплантата [232–235, 237, 264, 282]. Несмотря на то что к настоящему времени уже проведено несколько исследований возможных протоколов (терапия без ингибиторов кальциневрина с заменой данной группы на микофеноловую кислоту и кортикостероиды), в проспективных рандомизированных исследованиях показано существенное увеличение риска реакций отторжения трансплантата и даже менее благоприятные исходы при полной отмене ингибиторов кальциневрина в течение первых 3 лет [232, 234, 264]. Напротив, отмена ингибиторов кальциневрина с назначением микофеноловой кислоты и кортикостероидов через 5 лет после трансплантации выглядит безопасной и позволяет значительно улучшить функциональное состояние трансплантата [232, 234, 237, 264, 282, 283].

Резюме по данным литературы	**УД**
Совместное применение микофенолата с преднизолоном и ингибиторами кальциневрина приводит к значительному снижению риска реакций отторжения трансплантата, подтвержденной по данным биопсии	1
Обе лекарственные формы микофеноловой кислоты, микофенолата мофетил и микофенолат натрия для энтерального применения, обладают сопоставимой эффективностью и почти идентичным профилем безопасности	1
В связи с высокой частотой возникновения ЦМВ-инфекции на фоне применения микофеноловой кислоты целесообразно проведение соответствующих мероприятий профилактики и регулярный скрининг виремии	1

Рекомендации	**СР**
Микофенолат должен входить в режим первичной иммуносупрессии	Сильная

3.1.10.3. Азатиоприн

В большинстве центров трансплантации по всему миру в настоящее время препаратом первой линии является микофенолат. По данным проспективных рандомизированных исследований, микофеноловая кислота статистически значимо снижает частоту реакций отторжения по сравнению с азатиоприном [232, 233, 235, 269–273]. Несмотря на то что в крупном проспективном исследова-

нии показано, что азатиоприн дает удовлетворительные результаты у пациентов с низким риском реакций отторжения [284], азатиоприн, как правило, используется в качестве препарата резерва, назначаемого при непереносимости микофеноловой кислоты [232, 233, 269, 270, 272]. Согласно результатам метаанализа, добавление азатиоприна к двойной терапии циклоспорином и стероидами неэффективно в отношении исхода трансплантации [285].

Рекомендации	**СР**
Азатиоприн можно использовать в качестве иммуносупрессора у пациентов с низким риском реакций отторжения, особенно при непереносимости микофеноловой кислоты	Слабая

3.1.10.4. Кортикостероидные препараты

Применение (особенно длительное) кортикостероидных препаратов связано с большим количеством побочных эффектов [232–234, 281]. Большинство врачей по-прежнему считают кортикостероидные препараты (преднизолон или метилпреднизолон) фундаментальным дополнением к первой линии иммуносупрессии, несмотря на успешный отказ от их применения в подавляющем большинстве проспективных рандомизированных исследований [232, 234, 235, 281, 286, 287]. Риск отторжения трансплантата после отмены кортикостероидов зависит от типа проводимой иммуносупрессии, иммунологического риска, этнической принадлежности и времени после трансплантации. Несмотря на то что с течением времени уменьшается риск реакций отторжения трансплантата, после длительного применения кортикостероидных препаратов потенциальные преимущества могут быть не столь выражены [232–235, 281]. Результаты недавно проведенного исследования свидетельствуют о сопоставимой эффективности, но меньшем риске сахарного диабета после ранней отмены стероидов у пациентов с низким риском реакций отторжения, которые получали такролимус, микофенолат и индукционную терапию (базиликсимаб или антитимоцитарный глобулин) [288].

Рекомендации	**СР**
Терапия кортикостероидами должна быть частью иммуносупрессивной терапии в периоперационном и раннем посттрансплантационном периоде	Сильная
У пациентов со стандартным риском реакций отторжения, которые получают комбинированную терапию ингибиторами кальциневрина и микофеноловой кислотой, можно отменять стероиды после завершения раннего посттрансплантационного периода	Слабая

3.1.10.5. Ингибиторы мишени рапамицина у млекопитающих

Такие иммуносупрессивные препараты, как сиролимус и эверолимус, ингибируют мишень рапамицина у млекопитающих и подавляют пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов [232, 263, 289–291]. Кроме того, они ингибируют различные внутриклеточные сигнальные пути и блокируют цитокиновые сигналы к пролиферации Т-клеток. Аналогичные эффекты отмечаются по отношению к В-лимфоцитам, клеткам эндотелия, фибробластам и опухолевым клеткам. В комбинации с ингибиторами кальциневрина ингибиторы m-TOR обладают сопоставимой эффективностью с микофеноловой кислотой при профилактике реакций отторжения [232, 235, 263, 289–291]. При этом ингибиторы m-TOR обладают дозозависимой токсичностью по отношению к костному мозгу [232, 263, 289–291]. Другие возможные побочные эффекты включают гиперлипидемию, отеки, лимфоцеле, нарушение заживления ран, пневмонит и нарушение фертильности. Широкий профиль побочных эффектов обусловливает более низкую переносимость по сравнению с микофеноловой кислотой и возможные различия в показателях в ранних исследованиях, когда использовались более высокие дозы [292–297].

К настоящему времени не проводилось проспективных сравнительных исследований, в которых бы сравнивали сиролимус и эверолимус. Оба препарата обладают практически идентичным профилем побочных эффектов и отличаются главным образом по фармакокинетическим свойствам [232, 263, 289–291, 298]. Период полувыведения сиролимуса составляет около 60 часов, он принимается 1 раз в сутки и одобрен только для профилактики реакций отторжения трансплантата почки. Период полувыведения эверолимуса составляет около 24 часов, и его можно применять после пересадки почки, печени и сердца. Эверолимус принимают 2 раза в сутки. Кроме того, эверолимус можно использовать одновременно с циклоспорином, в то время как сиролимус следует принимать не ранее чем через 4 часа после циклоспорина. Фармакологические взаимодействия с циклоспорином намного менее выражены, чем с такролимусом, что требует использования более высокой начальной дозы ингибиторов m-TOR при комбинированном использовании с такролимусом [247, 299, 300]. Сиролимус также одобрен для применения в составе комбинированной терапии с кортикостероидами при необходимости замены циклоспорина.

В связи с узким терапевтическим окном и высоким потенциалом взаимодействия с другими препаратами рекомендуется проведение мониторинга максимальных концентраций ингибиторов m-TOR [232, 263, 289–291, 298].

При комбинации с ингибиторами кальциневрина необходимо на период одного года после трансплантации назначать профилактику пневмонии, вызванной Pneumocystis jiroveci, например низкими дозами ко-тримоксазола [232, 289–291]. Более важно, что комбинированная терапия с ингибиторами кальциневрина усиливает вызванную ими нефротоксичность, хотя сами по себе ингибиторы m-TOR не нефротоксичные [232]. Согласно результатам ряда исследований, при использовании данной комбинации получены менее благоприятные результаты и выше частота прекращения терапии из-за нежелательных явлений, особенно при сохранении стандартных доз ингибиторов кальциневрина [232, 235, 237, 247, 293, 294, 301–303]. По этой причине при добавлении ингибиторов m-TOR необходимо значительно снизить дозу ингибиторов кальциневрина, поскольку это не влияет на эффективность терапии из-за высокого синергизма данной комбинации [263, 289–291, 296, 298].

В ряде исследований показано, что ингибиторы m-TOR не способны заменить ингибиторы кальциневрина непосредственно после трансплантации из-за более низкой эффективности и менее благоприятного профиля безопасности, в частности нарушения заживления ран и лимфоцеле [230, 232, 233, 260, 284, 285, 289, 291]. В других исследованиях показано, что ингибиторы m-TOR могут заменить ингибиторы кальциневрина на более поздних стадиях, например через 3 месяца после трансплантации, что позволяет улучшить функцию трансплантата, преимущественно у больных, получающих циклоспорин [232, 234, 235, 237, 245, 263, 289–291, 293, 294, 296, 304–306]. Остается неясным, имеется ли реальная польза при сравнении с такролимусом и микофеноловой кислотой [245, 305], однако при этом повышается риск реакций отторжения и развития анти-HLA-антител [232, 234, 245, 263, 307], что, однако, нивелируется преимуществами иммуносупрессии без нефротоксического эффекта. У пациентов, получающих ингибиторы m-TOR, реже развиваются лейкопения и оппортунистические инфекции, особенно ЦМВ-инфекции, по сравнению с больными, принимающими микофеноловую кислоту [247, 293, 296, 304].

При наличии протеинурии и при ухудшении функции трансплантата отмечаются менее благоприятные исходы [232, 234, 263, 289–291]. Замена ингибиторов кальциневрина ингибиторами m-TOR не рекомендуется при протеинурии > 800 мг/сут и проводится с особой осторожностью и учетом всех индивидуальных особенностей при СКФ < 30 мл/мин.

В связи с антипролиферативным эффектом и меньшей частотой возникновения злокачественных новообразований у пациентов, получающих сиролимус, целесообразно заменять ингибиторы кальциневрина ингибиторами m-TOR в случае развития злокачественных новообразований после выполненной трансплантации, а также при высоком риске развития злокачественных новообразований или рака кожи в посттрансплантационном периоде [232, 234, 263, 289–291, 295–297, 308–311]. В ряде исследований и серий наблюдений показано, что при развитии саркомы Капоши у пациентов, получающих ингибиторы кальциневрина, эффективен переход на ингибиторы m-TOR [309].

В заключение, ингибиторы m-TOR не рекомендуются в рамках первой линии иммуносупрессивной терапии из-за профиля побочных эффектов и более высокой частоты отказа от терапии [233]. При этом данные препараты остаются хорошо изученной альтернативой стандартной терапии.

Резюме по данным литературы	**УД**
Комбинированная терапия ингибиторами m-TOR с ингибиторами кальциневрина усиливает вызванную ими нефротоксичность. По этой причине необходимо значительно снизить дозу ингибиторов кальциневрина при добавлении ингибиторов m-TOR, поскольку это не влияет на эффективность терапии из-за высокого синергизма данной комбинации	1
Необходимо учитывать нарушение заживления ран и профилактические мероприятия при назначении ингибиторов m-TOR в рамках первичной иммуносупрессии или при планировании операции большого объема пациентам, получающим ингибиторы m-TOR	1
При комбинации с ингибиторами кальциневрина необходимо на период одного года после трансплантации назначать профилактику против пневмонии, вызванной *Pneumocystis jiroveci*	1
Замена ингибиторов кальциневрина ингибиторами m-TOR не рекомендуется при протеинурии > 800 мг/сут и проводится с особой осторожностью и учетом всех индивидуальных особенностей при СКФ < 30 мл/мин	1

Рекомендации	СР
Ингибиторы m-TOR показаны для профилактики реакций отторжения при непереносимости стандартной терапии	Слабая
Для профилактики нефротоксичности необходимо значительно снизить дозу ингибиторов кальциневрина при добавлении ингибиторов m-TOR	Сильная
Замена ингибиторов кальциневрина ингибиторами m-TOR не рекомендуется при протеинурии и плохой функции трансплантата	Сильная
Следует регулярно определять уровень сиролимуса и эверолимуса в крови для подбора необходимой дозы	Сильная

3.1.10.6. Индукционная терапия антителами к рецепторам интерлейкина-2

Базиликсимаб представляет собой высокоаффинное моноклональное антитело к рецепторам интерлейкина-2 (ИЛ-2), которое одобрено для профилактики реакции отторжения трансплантата [232, 233, 235, 312–316]. Базиликсимаб вводится перед трансплантацией и на четвертый день после пересадки. Препарат безопасен, и в рандомизированных исследованиях показано, что антитела к рецепторам ИЛ-2 снижают риск острой клеточной реакции отторжения трансплантата примерно на 40% [232, 233, 235, 312–314]. В метаанализе [235, 312–314] подтверждена эффективность препарата, хотя при этом не отмечено положительного эффекта в отношении выживаемости пациентов или выживаемости трансплантата, что противоречит результатам крупных ретроспективных когортных исследований и недавно проведенных крупных проспективных исследований [232, 233, 317]. В ряде крупных контролируемых исследований показана безопасность и эффективность квадротерапии (антитела к ИЛ-2 в сочетании с такролимусом, микофенолатом и кортикостероидами). Антитела к ИЛ-2 позволяют провести более раннюю отмену кортикостероидных препаратов [281], однако при этом увеличивается частота реакций отторжения трансплантата. Наиболее важным является то, что применение антител к рецепторам ИЛ-2 позволяет существенно снизить дозировки ингибиторов кальциневрина, не уменьшая при этом общую эффективность терапии и сохраняя нормальную функцию трансплантата [232–235, 288, 312–314]. Таким образом, данный режим рекомендуется в рамках первой линии иммуносупрессии у пациентов с низким или стандартным риском реакций отторжения [233].

Рекомендации	СР
Антитела к интерлейкину-2 показаны для индукционной иммуносупрессивной терапии у пациентов с низким или стандартным риском реакций отторжения трансплантата	Слабая

3.1.10.7. Индукционная терапия для элиминации Т-лимфоцитов

Во многих странах мира, особенно в США, в рамках профилактической иммуносупрессии применяют индукционный курс активных препаратов, элиминирующих Т-лимфоциты [232, 233, 235, 312, 317–321]. Чаще всего для профилактики реакций отторжения у пациентов с высоким риском реакций отторжения используется антитимоцитарный глобулин, что соответствует рекомендациям [233, 322]. Кроме того, эти мощные биологические препараты применяют для лечения тяжелых эпизодов отторжения, резистентных к кортикостероидам [318, 321].

Использование препаратов, элиминирующих Т-лимфоциты, у пациентов с низким риском реакций отторжения не приводит к улучшению отдаленных результатов, но сопряжено с риском возникновения тяжелых оппортунистических инфекций и злокачественных опухолей в послеоперационном периоде, в частности лимфопролиферативных заболеваний [232, 233, 235, 312, 318, 319]. В ряде центров данные препараты применяют для эффективной профилактики реакций отторжения с целью более плавного отказа от кортикостероидов [288, 317, 320].

Рекомендации	СР
Препараты, элиминирующие Т-лимфоциты, можно использовать в рамках индукционной терапии у больных с высоким риском реакций отторжения	Слабая

3.1.10.8. Белатацепт

Белатацепт представляет собой рекомбинантный белок, который эффективно блокирует костимулирующую молекулу CD28, тем самым препятствуя активации Т-клеток [263, 323, 324]. Белатацепт вводится внутривенно, и его применяют в рамках режима, не включающего ингибиторы кальциневрина, в комбинации с индукционным курсом базиликсимаба, микофенолатом

и кортикостероидами. Согласно отдаленным результатам трех рандомизированных исследований, включавших реципиентов после трансплантации почки de novo, в группе белатацепта лучше сохраняется функция трансплантата по сравнению с иммуносупрессией на основе циклоспорина, несмотря на более высокую частоту и степень реакций отторжения в течение первого года после трансплантации [232, 235, 246, 263, 323–329]. У пациентов после стандартной трансплантации трупной почки или почки от живого донора белатацепт улучшает показатели выживаемости трансплантата, хотя при использовании расширенных критериев донорства получены сопоставимые результаты. Примечательно, что у больных, получавших белатацепт, были менее выражены гистологические изменения и был ниже уровень донор-специфических антител по сравнению с пациентами в группе циклоспорина [330]. Отдаленный профиль безопасности белатацепта сопоставим с профилем циклоспорина, за исключением более редкого развития метаболических осложнений или отказа от терапии из-за нежелательных явлений [328, 329, 331, 332]. Кроме того, получены предварительные перспективные результаты при изменении стандартной схемы иммуносупрессии (как в случае токсичности ингибиторов кальциневрина или ингибиторов m-TOR, так и у стабильных пациентов) [326, 333–335]. Аспекты безопасности включают более высокую частоту лимфопролиферативных заболеваний после трансплантации (особенно при отсутствии в крови вируса Эпштейна–Барр, ВЭБ), герпетических инфекций и туберкулеза в эндемичных регионах [263, 323, 324]. Белатацепт одобрен к применению в США и Европе у ВЭБ-позитивных пациентов, но он не доступен во многих странах. В настоящее время проводятся дополнительные исследования для более полного изучения роли данного препарата.

Рекомендации	**СР**
Белатацепт можно применять в рамках иммуносупрессивной терапии у ВЭБ-позитивных пациентов с низким риском реакций отторжения	Слабая

3.1.11. Иммунологические осложнения

Иммунная реакция отторжения является частой причиной как раннего, так и позднего нарушения функции трансплантата [233, 336–339]. Время возникновения, выраженность реакции отторжения трансплантата, а также успешность терапии могут варьировать. В настоящее время выделяют два основных типа иммунологической реакции: Т-клеточная реакция отторжения и гуморальная реакция отторжения [233, 336–338]. Кроме того, при смешанной реакции отторжения наблюдаются реакции обоих типов. Гуморальная реакция отторжения может развиваться в виде молниеносной, острой и хронической реакции. Хроническая гуморальная реакция отторжения считается одной из основных причин утраты трансплантата при длительном наблюдении.

Золотым стандартом диагностики реакций отторжения трансплантата является биопсия [233], поскольку острую реакцию невозможно дифференцировать только на основании клинической картины от других причин дисфункции трансплантата (острый канальцевый некроз, инфекция, рецидив заболевания или нефротоксичность ингибиторов кальциневрина). По этой причине во всех случаях отторжения необходимо выполнять биопсию трансплантата и интерпретировать ее результаты согласно последней версии критериев Banff [340], на основании которых можно сделать заключение о прогнозе и назначить лечение [231, 336, 339]. Биопсия трансплантата проводится под ультразвуковым контролем с использованием автоматической системы для игольчатой биопсии [233, 336] с иглой 16 G для получения столбика ткани достаточного размера. Хотя биопсия трансплантата считается безопасной, в ряде случаев развиваются такие осложнения, как кровотечение или артериовенозные фистулы [233, 341, 342]. Риск серьезных осложнений (тяжелое кровотечение, макрогематурия с обструкцией мочеточника, перитонит или утрата трансплантата) составляет около 1%. Наиболее важные противопоказания включают прием антикоагулянтов, в том числе дезагрегантных препаратов, и артериальную гипертензию.

Резюме по данным литературы	**УД**
В центрах трансплантации биопсия под ультразвуковым контролем должна выполняться на рутинной основе и в отделении должен быть достаточный опыт для быстрой и точной диагностики реакций отторжения или других типов дисфункции аллографта	2
Терапию кортикостероидами можно начинать до выполнения биопсии трансплантата	2

Рекомендации	СР
Необходимо проводить мониторинг реципиентов на предмет наличия признаков острой реакции отторжения, особенно в течение первых 6 месяцев после трансплантации	Сильная
Во время госпитализации необходимо регулярно выполнять анализы крови наряду с оценкой диуреза и УЗИ для выявления дисфункции трансплантата	Сильная
При подозрении на острую реакцию отторжения необходимо немедленно исключить другие возможные причины дисфункции трансплантата. Следует выполнить УЗИ трансплантата	Сильная
При подозрении на острую реакцию отторжения необходимо выполнить биопсию трансплантата с оценкой изменений согласно последней версии критериев Banff	Сильная
Эмпирическую болюсную терапию кортикостероидами можно назначить только при наличии противопоказаний к биопсии трансплантата	Сильная
При развитии острой реакции отторжения необходимо в максимально ранние сроки определить уровень анти-HLA-антител против трансплантата	Сильная
Во всех случаях реакций отторжения следует пересмотреть иммуносупрессивную терапию, включая соблюдение схемы лечения, что особенно важно при поздней реакции отторжения	Сильная

3.1.11.1. Молниеносная реакция отторжения трансплантата

Молниеносная реакция отторжения трансплантата (HAR-реакция) представляет собой наиболее выраженную и разрушительную реакцию иммунной системы реципиента на трансплантат [220, 233, 336, 337]. Основную роль в развитии данной реакции играют циркулирующие в крови реципиента комплемент-фиксирующие антитела IgG, обладающие специфичностью к несовместимым антигенам донора, вследствие чего происходит разрушение эндотелия сосудов трансплантата в течение нескольких минут или часов после восстановления кровотока. Данная реакция развивается в большинстве случаев при несовместимости донора и реципиента по группе крови и обусловлена наличием ранее выработанных изо-антител. По мере внедрения в практику методики определения перекрестной антигенной совместимости (cross-match) молниеносная реакция отторжения стала наблюдаться гораздо реже [220]. При визуализации и гистологическом исследовании можно выявить генерализованные изменения по типу инфарктов трансплантата, которые требуют удаления почки. По этой причине важнейшее значение имеет профилактика путем избегания высокого титра изо-антител против АВО-антигенов в случае несовместимости трансплантата по группе крови и/или определения на рутинной основе перекрестной антигенной совместимости (см. раздел 3.1.8).

Рекомендации	СР
Профилактика молниеносной реакции отторжения трансплантата заключается в определении АВО-антигенной совместимости и HLA-антигенов донора и реципиента	Сильная

3.1.11.2. Лечение острого клеточного отторжения

Поскольку лишь в нескольких рандомизированных исследованиях изучались различные терапевтические стратегии, в настоящее время подбор терапии осуществляется в большей степени эмпирическим путем [233, 321, 336]. Рекомендуется парентеральное назначение метилпреднизолона (500 мг – 1 г) внутривенно в виде однократной пульсовой дозы в день, общей продолжительностью 3 дня. Анурия, а также резкое нарастание уровня креатинина крови могут свидетельствовать о стероид-резистентной реакции отторжения трансплантата, при которой рекомендуется еще один трехдневный курс пульс-терапии метилпреднизолона [233, 336]. Кроме того, рекомендуется оценить адекватность исходной иммунной супрессии для корректировки дозы препаратов [233, 336]. При тяжелой реакции отторжения трансплантата рекомендуется заменить циклоспорин такролимусом и/или азатиоприн микофенолатом [233, 336].

В случае стероид-резистентной реакции отторжения трансплантата показаны препараты, элиминирующие Т-лимфоциты, например антитимоцитарный глобулин [233, 318, 321, 336]. При использовании биологических средств следует уменьшить дозировки других иммуносупрессоров. Кроме того, требуется ежедневный мониторинг состояния Т-лимфоцитарного звена иммунитета для минимизации дозировок биологических средств [318]. Перед увеличением интенсивности иммуносупрессивной терапии, особенно перед назначением препаратов, элиминирующих Т-лимфоциты, необходимо оценить прогноз трансплантата и риски назначаемого лечения. Пациенту должна быть предоставлена вся информация о проводимом лечении.

Рекомендации	CP
В качестве первой линии терапии острой клеточной реакции отторжения показана болюсная кортикостероидная терапия наряду с оценкой адекватности исходной иммуносупрессии	Сильная
При тяжелой реакции отторжения трансплантата или стероид-резистентной реакции показана интенсификация иммуносупрессии, высокодозная терапия кортикостероидами и, наконец, препараты, элиминирующие Т-лимфоциты	Сильная

3.1.11.3. Лечение острого гуморального отторжения трансплантата

Лечение острого гуморального отторжения трансплантата осуществляется в соответствии с такими же принципами, что и лечение острого клеточного отторжения трансплантата [233, 318, 336, 343–346]. Стандартная тактика основана на результатах ретроспективных исследований, а также на эмпирических рекомендациях. Обычно лечение при острой гуморальной реакции заключается в болюсной терапии кортикостероидными препаратами (как минимум 3 дня по 500 мг/сут), а также в назначении адекватной поддерживающей терапии микофенолатом и такролимусом до достижения целевых концентраций такролимуса [233, 336, 343–346]. Несмотря на то что препараты, элиминирующие Т¬-лимфоциты, например антитимоцитарный глобулин, обладают ограниченной эффективностью, они часто используются в случае смешанной реакции острого отторжения [241]. В литературе представлены противоречивые данные по эффективности ритуксимаба, представляющего собой антитело к CD20 [233, 321, 336, 343–348]. Результаты ретроспективных исследований свидетельствуют об усилении токсичности при комбинированном применении ритуксимаба и антитимоцитарного глобулина [349] или кортикостероидов [321].

В ряде центров рекомендуют использовать внутривенные иммуноглобулины [233, 336, 343–348], способные модулировать и/или подавлять выработку антител. Следует отметить, что монотерапии иммуноглобулинами недостаточно для эффективного лечения и их необходимо использовать только в рамках комбинированной терапии. Диапазон доз составляет 0,2–2 г/кг массы тела. На сегодняшний день не проводилось сравнительных исследований, посвященных изучению дозировок или оптимальной последовательности терапии.

Кроме того, в большинстве центров также предпринимаются попытки удаления антител с использованием плазмафереза или иммуносорбционных колонн. Результаты ретроспективных и проспективных серий наблюдений указывают на эффективность данного подхода [233, 336, 343–348], хотя методика процедуры значительно варьирует.

В настоящее время невозможно дать лечебные рекомендации по хронической гуморальной реакции из-за отсутствия убедительных литературных данных, однако терапия представляется менее эффективной [336, 343, 345]. Принципы лечения аналогичны таковым при острой гуморальной реакции [233, 318, 336, 343–346, 348]. В большинстве центров используют такие же лечебные алгоритмы и выполняют элиминацию антител наряду с внутривенным введением иммуноглобулинов и, наконец, добавляют анти-CD20-препараты и/или бортезомиб. К сожалению, к настоящему времени не проводилось проспективных исследований по изучению эффективности и побочных эффектов данной терапии.

В заключение, доказана эффективность ряда режимов для лечения острой гуморальной реакции отторжения. Тем не менее, за исключением положительного влияния ранней элиминации антител, отсутствие убедительных данных не позволяет дать сильные рекомендации. Вследствие этого профилактика острой гуморальной реакции отторжения должна быть основана на полноценном предтрансплантационном скрининге, регулярном мониторинге донор-специфических антител, избегании субоптимальной иммуносупрессии и контроле над соблюдением схемы терапии [220, 336, 348, 350].

Рекомендации	CP
Лечение гуморальной реакции отторжения должно включать элиминацию антител крови	Сильная

3.1.12. Наблюдение после трансплантации

Отдаленная функция трансплантата имеет важнейшее значение для успешной трансплантации [233, 234]. По этой причине требуется длительное наблюдение опытными врачами-трансплантологами с целью раннего выявления осложнений или нарушения функции трансплантата и контроля над соблюдением схемы иммуносупрессивной терапии. Осложнения иммуносупрессии наблюдаются довольно часто, включая специфические побочные эффекты различных препаратов, а также последствия тяжелой иммуносупрессии (в частности, оппортунистические инфекции и злокачест-

венные опухоли) [233, 234]. Риск онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний после трансплантации в 7 раз выше, чем в общей популяции. Онкологические заболевания являются одной из основных причин заболеваемости и смертности после трансплантации [233, 351, 352]. Сердечно-сосудистые заболевания представляют собой наиболее частую причину смерти после трансплантации почки [233, 353, 354]. Другими важными проблемами в отдаленном периоде являются несоблюдение схемы терапии, появление анти-HLA-антител, рецидив первичного заболевания и нефротоксичность, связанная с ингибиторами кальциневрина [233, 234].

3.1.12.1. Хроническая дисфункция аллотрансплантата/интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия

У многих пациентов трансплантированная почка перестает функционировать вследствие хронической дисфункции трансплантата [233, 234, 355]. При гистологическом исследовании определяются признаки интерстициального фиброза и тубулярной атрофии [356]. В ряде случаев развивается хроническая гуморальная реакция отторжения [357], которая обсуждалась в разделе 3.1.11.3. Интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия развиваются в течение многих месяцев или лет и проявляются протеинурией и артериальной гипертензией с одновременным или отсроченным повышением уровня креатинина крови на протяжении нескольких месяцев [233, 355, 356]. Вероятно, что интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия встречаются чаще у пациентов, у которых были ранние эпизоды острого отторжения или инфекции. Дифференциальная диагностика проводится прежде всего с хронической нефротоксичностью [358], которая чаще наблюдается у больных, получающих ингибиторы кальциневрина, а также при исходном и/или утяжелившемся хроническом повреждении почки при трансплантации от «маргинального» донора [233, 355, 356].

С целью диагностики проводится биопсия почки [233, 355]. Диагностированное в ранние сроки прогрессирование дисфункции, особенно в случае нефротоксичности ингибиторов кальциневрина, можно замедлить путем перехода на другой режим терапии [201–203, 263, 264]. При отсутствии тяжелой протеинурии (< 800 мг/сут), но умеренной функции трансплантата можно назначить ингибиторы m-TOR [232–234]. Альтернативой служит переход на режимы, основанные на микофенолате, особенно если после трансплантации прошло более трех лет [232, 234, 264]. В случае непереносимости ингибиторов m-TOR или микофеноловой кислоты можно назначить белатацепт или схему на основе азатиоприна, однако требуется пристальное наблюдение из-за повышения риска реакций отторжения [333]. Если риск выглядит слишком высоким, другим вариантом является значительное снижение дозы ингибиторов кальциневрина под прикрытием микофеноловой кислоты [234, 264].

У пациентов с протеинурией назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или ингибиторов рецепторов к ангиотензину II [233, 355] в сочетании со строгим контролем артериального давления позволяет замедлить снижение функции трансплантата. Другие поддерживающие мероприятия включают лечение артериальной гипертензии, гиперлипидемии, сахарного диабета, анемии, ацидоза и заболеваний костной ткани [233]. Однако в конечном итоге пациенту может потребоваться повторная трансплантация (если состояние здоровья позволяет включить его в лист ожидания) или диализ.

Резюме по данным литературы	**УД**
Для диагностики осложнений или дисфункции трансплантата и оценки соблюдения схемы иммуносупрессии необходимо проводить регулярное наблюдение в течение длительного времени	4
Ежегодный скрининг должен включать дерматологическое исследование, сбор анамнеза и исследование сердечно-сосудистой системы, онкологический поиск (включая исследование лимфоузлов, кала на скрытую кровь, рентгенографию органов грудной клетки, гинекологическое и урологическое обследование), УЗИ органов брюшной полости, включая УЗИ собственных почек и трансплантата. Кроме того, показаны и другие методы диагностики с целью лечения или замедления прогрессирования выявленных осложнений	4
В случае ранней диагностики интерстициального фиброза и тубулярной атрофии, особенно при признаках нефротоксичности ингибиторов кальциневрина, можно замедлить прогрессирование путем отмены данных препаратов. Если риск выглядит слишком высоким, другим вариантом является значительное снижение дозы ингибиторов кальциневрина под прикрытием микофеноловой кислоты	1
Целью поддерживающих мероприятий должно быть адекватное лечение последствий хронической болезни почек (анемии, ацидоза, патологии костной ткани)	4

Рекомендации	СР
Необходимо обеспечить пожизненное посттрансплантационное наблюдение у опытного и специализированного трансплантолога не реже чем каждые 6–12 месяцев	Сильная
Следует консультировать пациентов по изменению образа жизни, возможным осложнениям и важности соблюдения режима иммуносупрессии	Сильная
Необходимо на регулярной основе оценивать уровень креатинина крови, скорость клубочковой фильтрации, артериальное давление, протеинурию, соблюдение иммуносупрессии и осложнения после трансплантации (примерно каждые 4–8 недель). Изменение данных параметров со временем является показанием для дополнительных методов диагностики, включая биопсию почки, исключение инфекции и определение уровня анти-HLA-антител	Сильная
Для исключения обструкции и стеноза почечной артерии в случае дисфункции трансплантата показано УЗИ	Сильная
Пациентам с интерстициальным фиброзом и тубулярной атрофией, которые получают ингибиторы кальциневрина, и/или при наличии гистологических признаков нефротоксичности ингибиторов кальциневрина (гиалиноза артериол, фиброза) необходимо снизить дозу или отменить данные препараты	Сильная
Необходимо проводить адекватное медикаментозное лечение, включая строгий контроль артериального давления, сахарного диабета, сердечно-сосудистых факторов риска, инфекций и других состояний, в соответствии с современными рекомендациями	Сильная

4. Литература (представлена в конце издания)

5. Конфликт интересов

Все члены группы по составлению клинических рекомендаций по трансплантации почки предоставили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация хранится в базе данных Центрального офиса Европейской ассоциации урологов (ЕАУ). Данные рекомендации были созданы при финансовой поддержке ЕАУ. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. ЕАУ – некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций ЕАУ не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.

6. Информация по цитированию

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

Ссылка на полную версию рекомендаций оформляется следующим образом:
EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona 2019. ISBN 978-94-92671-04-2.

Если требуется издатель и/или местоположение:
EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/

Ссылки на отдельные рекомендации оформляются следующим образом:
Имена авторов. Название источника. Тип публикации. ISBN. Издатель и его местоположение, год.

Клинические рекомендации по тромбопрофилактике при урологических операциях

K.A.O. Tikkinen (председатель), R. Cartwright, M.K. Gould, R. Naspro, G. Novara, P.M. Sandset, P.D. Violette, G.H. Guyatt

Перевод: К.А. Ширанов

Научное редактирование: Н.К. Гаджиев

© Европейская ассоциация урологов, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ 3
   - 1.1. Цели и задачи 3
   - 1.2. Состав рабочей группы 3
   - 1.3. Доступные публикации 3
   - 1.4. История публикаций 3
2. МЕТОДЫ 3
   - 2.1. Введение 3
3. РЕКОМЕНДАЦИИ 4
   - 3.1. Тромбопрофилактика в послеоперационном периоде 4
     - 3.1.1. Введение 4
     - 3.1.2. Исходы и определение 4
     - 3.1.3. Время и длительность тромбопрофилактики 4
     - 3.1.4. Основные принципы рекомендаций за или против тромбопрофилактики в послеоперационном периоде 5
       - 3.1.4.1. Влияние профилактики на основные исходы 5
       - 3.1.4.2. Исходный риск основных исходов 5
       - 3.1.4.3. Факторы риска и защитные факторы пациента 6
       - 3.1.4.4. От доказательств к рекомендациям 6
     - 3.1.5. Общие положения для всех рекомендаций по отдельным типам операций 7
     - 3.1.6. Рекомендации 8
   - 3.2. Периоперационное ведение урологических пациентов, получающих антитромботические препараты 16
     - 3.2.1. Введение 16
     - 3.2.2. Резюме по данным литературы 17
     - 3.2.3. Рекомендации 17
4. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИССЛЕДОВАНИЯМ 18
5. ЛИТЕРАТУРА (представлена в конце издания) 18
6. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ 18
7. БЛАГОДАРНОСТИ 18
8. ИНФОРМАЦИЯ ПО ЦИТИРОВАНИЮ 18

1. Введение

1.1. Цели и задачи

Из-за состояния гиперкоагуляции, связанного с операцией, серьезные осложнения урологических вмешательств включают тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), которые объединены в термин «венозная тромбоэмболия» (ВТЭ), и тяжелые кровотечения [1–4]. Определение тактики фармакологической тромбопрофилактики при урологических операциях включает баланс между снижением риска ВТЭ и повышением риска кровотечения [1–3]. В настоящее время наблюдаются значительные различия в проведении тромбопрофилактики в урологии как внутри одной страны, так и между разными странами [5–7]. Данные различия не вызывают удивления, поскольку национальные и международные рекомендации часто противоречат друг другу [2].

Опубликованные к настоящему времени рекомендации по тромбопрофилактике ограничены отсутствием специфических данных для урологических операций [2]. Определение тактики тромбопрофилактики требует оценки относительного влияния на риск ВТЭ и кровотечения и абсолютного риска ВТЭ и кровотечения при отсутствии профилактики (исходный риск). Учитывая полученные результаты рандомизированных исследований по различным урологическим операциям, целесообразно считать, что относительное влияние профилактики при различных вмешательствах сопоставимо. При этом в литературе представлено меньше данных по исходному риску для различных операций, и к настоящему времени не проводился систематический обзор доступных публикаций [1, 3].

С целью подготовки настоящих рекомендаций рабочая группа провела систематические обзоры по исходному риску ВТЭ и кровотечения при различных урологических вмешательствах [1, 8, 9]. Эти рекомендации имеют более убедительную доказательную базу, чем ранее опубликованные рекомендации.

Используя новые обобщенные данные [8, 9], настоящие рекомендации рабочей группы Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) по тромбопрофилактике при урологических операциях представляют практическое руководство по послеоперационной профилактике тромбозов и периоперационному ведению урологических пациентов, получающих антитромботические препараты.

Врачи, которые будут использовать данное руководство, должны помнить, что рекомендации не заменят клинический опыт при определении тактики лечения конкретного пациента, а скорее помогут направить ее с учетом персональных данных и предпочтений/конкретной ситуации больного. Рекомендации не являются обязательными для соблюдения и не рассматриваются как юридический стандарт оказания помощи.

1.2. Состав рабочей группы

Группа экспертов ЕАУ по составлению рекомендаций по тромбопрофилактике при урологических операциях включает врачей/методистов, специализирующихся по урологии, терапии, гематологии, гинекологии и клинической эпидемиологии. Хотя рекомендации составлены в основном для урологов, их могут также использовать и другие врачи, пациенты или любые заинтересованные лица.

1.3. Доступные публикации

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

1.4. История публикаций

Настоящие рекомендации ЕАУ по тромбопрофилактике опубликованы впервые в 2019 г.

2. Методы

2.1. Введение

Для оценки уровня доказательности данных и силы рекомендаций рабочая группа по составлению рекомендаций ЕАУ по тромбопрофилактике при урологических операциях использовала методологию GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [10–12].

Согласно методологии GRADE, качество данных оценивалось по четырем уровням, в зависимости от точности или надежности данных: высокий, умеренный, низкий и очень низкий [11]. При оценке относительного лечебного эффекта рандомизированные исследования имеют высокий

уровень доказательности, а обсервационные исследования – низкий. При оценке исходного риска (например, ВТЭ после операции) обсервационные исследования имеют высокий уровень доказательности. Качество данных оценивалось как более низкое в случае проблем с дизайном или с проведением исследования (риск искажений), наличия неточности показателей (широкий доверительный интервал), несогласованности (различия в результатах), косвенного характера данных или искажений при публикации. Качество данных оценивалось как более высокое в случае очень большой выраженности эффекта, дозозависимого градиента или если при учете всех возможных искажений снижался выраженный лечебный эффект или появлялся эффект, который отсутствовал. Общее качество данных оценивалось по наименьшему качеству любых изучаемых показателей.

Сила рекомендаций отражает степень, с которой мы можем быть уверены, что желательный эффект вмешательства превышает нежелательный эффект. По методологии GRADE рекомендации оценивались как сильные или слабые [12]. Сильная рекомендация означает, что все или почти все информированные пациенты будут выбирать рекомендованную тактику и что врачи могут соответствующим образом структурировать свое взаимодействие с пациентом. Слабые рекомендации означают, что выбор пациентов будет зависеть от их ценностей и предпочтений и что врачи должны обеспечить оказание помощи в соответствии с ценностями и предпочтениями пациента посредством совместного принятия решений. Сила рекомендаций определялась балансом между желательными и нежелательными последствиями альтернативных стратегий лечения, качеством данных (уверенностью в показателях) и характером и различиями в ценностях и предпочтениях.

Послеоперационная тромбопрофилактика и периоперационное ведение пациентов, получающих антитромботические препараты, обсуждаются отдельно. В контексте рекомендаций представлены специфические методы.

3. Рекомендации

3.1. Тромбопрофилактика в послеоперационном периоде

3.1.1. Введение

В настоящих рекомендациях сопоставлена польза от снижения риска ВТЭ с повышением риска кровотечения с учетом особенностей различных операций. Рабочая группа подготовила рекомендации для различных урологических вмешательств с простой и практичной схемой стратификации риска.

3.1.2. Исходы и определение

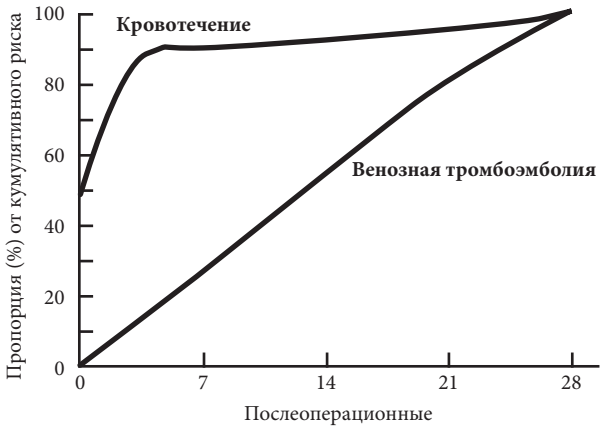
В качестве основных исходов рабочая группа выбрала нелетальную и летальную ВТЭ и нелетальное и летальное кровотечение. ВТЭ определялась как симптоматический ТГВ или ТЭЛА. Тяжелое кровотечение определялось как кровотечение, требующее повторной операции или вмешательства (например, ангиоэмболизации). Переливание крови, необходимость установки постоянного катетера или изменение уровня гемоглобина не относились к тяжелому кровотечению.

3.1.3. Время и длительность тромбопрофилактики

Данные высокого качества свидетельствуют о том, примерно 50% тяжелых кровотечений в течение первых 4 недель развиваются на первые сутки после операции (до утра следующего дня) и около 90% – в первые 4 дня. Напротив, риск развития ВТЭ в течение первых 4 недель находится примерном на одном уровне (рис. 1) [1, 13–15].

В литературе напрямую не сравнивались одни и те же препараты, вводимые до и после операции. В исследованиях, посвященных использованию пероральных антикоагулянтов прямого действия при ортопедических операциях, показано, что по сравнению с введением низкомолекулярных гепаринов до операции проведение профилактики начиная с 24 часов после операции не увеличивает риск ВТЭ, но снижает риск геморрагических осложнений [16, 17]. Учитывая эти результаты и убедительные данные по времени кровотечения и тромбозов (рис. 1), мы рекомендуем начинать тромбопрофилактику на следующий день после операции.

Можно возразить, что профилактику следует начинать в более поздние сроки, особенно после операций с высоким риском кровотечения. Степень, с которой поздняя профилактика будет менее эффективной, остается под вопросом. Учитывая, что чем больше времени проходит после операции, тем выше ожидаемая польза профилактики (поскольку снижается риск кровотечения), а риск ВТЭ на четвертой неделе остается таким же, как и в первую неделю, оптимальная длительность фармакологической тромбопрофилактики составляет около 4 недель после операции [1, 13–15].



	Пропорция от 28-дневного кумулятивного риска кровотечения
День операции	47,4%
Послеоперационный день 1	63,3%
Послеоперационный день 2	76,6%
Послеоперационный день 3	84,9%
Послеоперационный день 4	89,2%
Послеоперационный день 28	100,0%

Рис. 1. Пропорция ВТЭ и серьезных кровотечений от кумулятивного риска (%) в течение 4 недель после операции

Рисунок с изменениями из: Tikkinen K.A. et al. Systematic reviews of observational studies of risk of thrombosis and bleeding in urological surgery (ROTBUS): introduction and methodology. Syst Rev 2014;3:150. Настоящая статья находится в открытом доступе и опубликована в соответствии с условиями лицензии Creative Commons Attribution License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0), которая разрешает неограниченное использование, распространение и воспроизведение в любых информационных источниках, при условии правильного цитирования исходной публикации. К информации, представленной в этой статье, применяется отказ от Creative Commons Public Domain Dedication (http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/), если не указано иное.

3.1.4. Основные принципы рекомендаций за или против тромбопрофилактики в послеоперационном периоде

При назначении тромбопрофилактики необходимо учитывать исходный риск ВТЭ и тяжелого кровотечения, относительное влияние антикоагулянтов, а также факторы риска у пациента (включая защитные факторы). Наконец, следует принимать во внимание качество данных (уверенность в показателях) и относительную важность клинически значимых конечных точек.

3.1.4.1. Влияние профилактики на основные исходы

Рабочая группа выполнила несколько метаанализов рандомизированных исследований в урологии, общей хирургии, гинекологии и хирургии желудочно-кишечного тракта для оценки относительного риска тромбопрофилактики [1, 8, 9]. В этих метаанализах показано, что антикоагулянты (например, низкомолекулярные гепарины) снижают относительный риск ВТЭ приблизительно на 50% и повышают относительный риск серьезного кровотечения также примерно на 50% [1, 8, 9]. Кроме того, в метаанализах выявлено снижение риска ВТЭ на 50% при проведении механической профилактики [1, 8, 9]. В ранее опубликованных метаанализах, посвященных оценке риска при приеме пероральных антикоагулянтов прямого действия, получены аналогичные результаты: снижение относительного риска ВТЭ примерно на 50% и повышение относительного риска серьезного кровотечения приблизительно на 50% [18]. Данные по фармакологической профилактике имеют высокое качество, но по механической профилактике публикации имеют низкое качество, поскольку в исследованиях использовали суррогатные критерии, было очень мало оцениваемых явлений, не проводилось ослепление и практически отсутствовала информация по интермиттирующей пневматической компрессии [1, 8, 9].

3.1.4.2. Исходный риск основных исходов

Рабочая группа провела ряд систематических обзоров для определения абсолютного риска ВТЭ и кровотечения, требующего повторного вмешательства, при урологических операциях [1, 8, 9].

Цитированные публикации с небольшими изменениями представляют собой резюме по данным литературы, на основании которых составлены настоящие рекомендации.

3.1.4.3. Факторы риска и защитные факторы пациента

Рабочая группа провела литературный поиск, посвященный факторам риска ВТЭ и кровотечения в контексте урологии, общей хирургии, гинекологии и хирургии желудочно-кишечного тракта [1]. Для риска ВТЭ была разработана модель на основании результатов исследований, имеющих наиболее высокое качество [19–27] (табл. 1). Поскольку данная модель не валидизирована, при определении тактики врачи могут учитывать другие факторы риска, включая длительность операции, прием пероральных контрацептивов, иммобилизацию, повреждение спинного мозга и врожденные коагулопатии, такие как антифосфолипидный синдром, мутация фактора V Лейдена, дефицит антитромбина, протеина C или S. Рабочая группа не нашла исследований, в которых определены убедительные и воспроизводимые факторы риска кровотечений [1]; по этой причине риск кровотечения не стратифицировался по группам.

Таблица 1. Риск ВТЭ в зависимости от факторов риска пациента

	Риск	**Вероятность ВТЭ**
Низкий риск	Нет факторов риска	1×
Средний риск	Любой из следующих факторов: возраст 75 лет и старше; индекс массы тела 35 и выше; ВТЭ у родственников в первом поколении (родители, родные братья/сестры, дети)	2×
Высокий риск	ВТЭ в анамнезе Пациенты с комбинацией двух и более факторов риска	4×

3.1.4.4. От доказательств к рекомендациям

При составлении рекомендаций рабочая группа вначале рассчитывала ожидаемую пользу (абсолютное снижение риска ВТЭ минус абсолютное повышение риска кровотечения), после чего оценивалось качество данных отдельно для фармакологической и механической профилактики. Степень рекомендаций оценивалась как сильная, если качество данных было средним или высоким, а ожидаемая польза соответствовала указанным ниже критериям; в ином случае степень рекомендаций оценивалась как слабая.

При расчете ожидаемой пользы риск серьезного кровотечения оценивался в два раза больше, чем риск «симптоматического эпизода ВТЭ». В наиболее обширных рекомендациях по данному вопросу «Профилактика ВТЭ при неортопедических операциях», опубликованных Американским колледжем торакальных врачей (ACCP), риск кровотечений и ВТЭ оценивался одинаково. Тем не менее эти рекомендации включали переливание крови в определение «тяжелого кровотечения» [28], которое рабочая группа считала менее важным, потому что: 1) в исследованиях часто не описывают переливание крови, 2) критерии для переливания сильно варьируют между исследованиями и переливание крови может проводиться не поводу кровотечения и 3) для пациентов переливание крови не так важно, как повторная операция. Учитывая акцент настоящих рекомендаций только на серьезных кровотечениях, требующих повторной операции, представляется целесообразным оценивать риск кровотечения как более значимый.

Для каждой операции (и отдельно для каждой группы риска) рассчитывалась ожидаемая польза фармакологической тромбопрофилактики (польза от снижения риска ВТЭ минус повышение риска кровотечения). После расчета ожидаемой пользы и оценки качества данных были определены пороговые значения, представленные в табл. 2.

Таблица 2. Пороговые значения ожидаемой пользы и оценка качества данных, на основе которых составлены рекомендации

Ожидаемая польза*	**Рекомендация**	**Примечание**
Фармакологическая профилактика		
> 10 на 1000	СИЛЬНАЯ ЗА	Если основана на данных умеренного или высокого качества
> 10 на 1000	СЛАБАЯ ЗА	Если основана на данных низкого или очень низкого качества
> 5–10 на 1000	СЛАБАЯ ЗА	В пограничных ситуациях всегда рекомендуется профилактика, поскольку летальность при ВТЭ выше, чем при кровотечении [8, 9]

> 1–5 на 1000	СЛАБАЯ ПРОТИВ	
< 1 на 1000	СЛАБАЯ ПРОТИВ	Если основана на данных низкого или очень низкого качества
< 1 на 1000	СИЛЬНАЯ ПРОТИВ	Если основана на данных умеренного или высокого качества
Механическая профилактика		
> 2,5 на 1000	СЛАБАЯ ЗА	
< 2,5 на 1000	СЛАБАЯ ПРОТИВ	

** Ожидаемая польза равна абсолютному снижению риска ВТЭ после вычитания абсолютного риска повышения кровотечения (с коэффициентом 2 для серьезного кровотечения). Ожидаемая польза положительная, если вероятность снижения риска ВТЭ превышает увеличение риска кровотечения.*

Выбранные пороговые значения отражают ценности и предпочтения, для которых данных недостаточно [29]. В недавно проведенном международном исследовании показано, что медиана пороговой ожидаемой пользы, при которой женщины с ВТЭ в анамнезе согласны использовать гепарин для профилактики ВТЭ во время беременности или в послеродовом периоде, составляет 30 на 1000 [30]. В данном исследовании профилактика проводилась на протяжении всей беременности и продолжалась в послеродовом периоде. Поскольку послеоперационная профилактика занимает намного меньше времени и является менее затруднительной, пороговым значением для сильной рекомендаций выбрана ожидаемая польза 10 на 1000 и выше. Поскольку механическую профилактику обычно используют в течение более короткого периода времени, чем рекомендовано для фармакологической профилактики [31], порог для ее проведения был еще ниже.

Составление рекомендаций по тромбопрофилактике требует баланса между снижением риска ВТЭ и повышением риска кровотечения с оценкой относительной значимости обоих осложнений. Тяжелое кровотечение (определялось как кровотечение, требующее повторной операции или вмешательства) оценивалось в два раза важнее, чем ВТЭ (определялась как ТГВ или ТЭЛА). Настоящие рекомендации могут не подходить для пациентов, которые не согласны с выбранной нами относительной оценкой.

3.1.5. Общие положения для всех рекомендаций по отдельным типам операций

В соответствии с методологией GRADE [32], был выдвинут единственный принцип надлежащей практики, для которого получены убедительные доказательства, хотя и косвенные, которые не были обобщены систематически. Связь между ранней активизацией и снижением риска послеоперационных осложнений, в частности ВТЭ, и ранней выпиской из отделения представляется убедительной. Кроме того, ранняя активизация не имеет серьезных нежелательных последствий. По этой причине рабочая группа считает, что ранняя активизация всех пациентов после операции является принципом, соответствующим надлежащей клинической практике (good clinical practice).

Следующие принципы применяются ко всем рекомендациям по фармакологической профилактике:

- профилактика начинается утром на следующий день после операции;
- оптимальная длительность профилактики составляет около 4 недель после операции;
- существует несколько препаратов для фармакологической профилактики (табл. 3).

Таблица 3. Доступные режимы фармакологической профилактики

Препарат	**Доза***
Низкомолекулярные гепарины	
Далтепарин	5000 МЕ 1 р/сут
Эноксапарин	40 мг 1 р/сут
Тинзапарин	3500/4500 МЕ 1 р/сут
Нефракционированный гепарин	5000 МЕ 2–3 р/сут
Фондапаринукс†	2,5 мг 1 р/сут
Пероральные антикоагулянты прямого действия†	
Дабигатран	Таблетки 220 мг 1 р/сут
Апиксабан	Таблетки 2,5 мг 1 р/сут
Эдоксабан	Таблетки 30 мг 1 р/сут
Ривораксабан	Таблетки 10 мг 1 р/сут

** При почечной недостаточности может потребоваться коррекция дозы.*
† Применение фондапаринукса и пероральных антикоагулянтов прямого действия для послеоперационной тромбопрофилактики в урологии изучено недостаточно и является нерецептурным.

3.1.6. Рекомендации

Амбулаторные вмешательства

R1. Всем пациентам, которым выполняются небольшие амбулаторные вмешательства (например, обрезание, пластика оболочек яичка и вазэктомия), рабочая группа рекомендует не проводить фармакологическую (сильная рекомендация, умеренное качество данных) и механическую профилактику (сильная рекомендация, умеренное качество данных).

Примечание: рабочая группа считает, что в данном случае риск ВТЭ близок к показателям в общей популяции, но риск кровотечения выше.

Открытая радикальная цистэктомия

R2. Всем пациентам, которым выполняется открытая радикальная цистэктомия, рабочая группа рекомендует проводить фармакологическую профилактику (сильная рекомендация, умеренное или высокое качество данных) и предлагает использовать механическую профилактику до активизации пациента (слабая рекомендация, низкое качество данных).

Робот-ассистированная радикальная цистэктомия

R3. Всем пациентам, которым выполняется робот-ассистированная радикальная цистэктомия, рабочая группа предлагает проводить фармакологическую профилактику (слабая рекомендация, низкое качество данных) и предлагает использовать механическую профилактику до активизации пациента (слабая рекомендация, низкое качество данных).

Таблица 4. Резюме по данным литературы и рекомендации для радикальной цистэктомии

Операция	**Цель профилактики**	**Исходный риск у 1000 пациентов**	**Ожидаемая польза на 1000 пациентов при проведении фармакологической профилактики***		**Достоверность показателей**	**Сила рекомендаций по фармакологической профилактике**	**Сила рекомендаций по механической профилактике**
Открытая радикальная цистэктомия	ВТЭ	Низкий риск	29	13	Средняя	Сильная за	Слабая за
		Средний риск	58	27	Высокая	Сильная за	Слабая за
		Высокий риск	116	56	Высокая	Сильная за	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		3,0		Средняя/высокая		
Цистэктомия, робот-ассистированная	ВТЭ	Низкий риск	26	11	Низкая	Слабая за	Слабая за
		Средний риск	52	24	Низкая	Слабая за	Слабая за
		Высокий риск	103	50	Низкая	Слабая за	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		3,0		Низкая		

** Ожидаемая польза равна абсолютному снижению риска ВТЭ после вычитания абсолютного риска повышения кровотечения (с коэффициентом 2 для серьезного кровотечения). Например, у пациентов группы среднего риска ВТЭ, которым проводится открытая цистэктомия, проведение фармакологической профилактики, например введение низкомолекулярного гепарина, начиная с первого дня после операции на протяжении 4 недель снижает абсолютный риск ВТЭ на 29 на 1000 и повышает абсолютный риск кровотечения на 0,8 на 1000 (рис. 1). После умножения на коэффициент 2 для серьезного кровотечения ожидаемая польза составляет 27 на 1000.*

Лапароскопическая радикальная простатэктомия

R4. Пациентам группы низкого риска ВТЭ, которым выполняется лапароскопическая радикальная простатэктомия без тазовой лимфодиссекции, рабочая группа рекомендует не проводить фармако-

логическую профилактику (сильная рекомендация, умеренное качество данных) и предлагает не проводить механическую профилактику (слабая рекомендация, низкое качество данных); при среднем и высоком риске ВТЭ рабочая группа предлагает не проводить фармакологическую профилактику (слабая рекомендация, умеренное или высокое качество данных) и предлагает проводить механическую профилактику до активизации пациента (слабая рекомендация, низкое качество данных).

R5. Пациентам группы низкого риска ВТЭ, которым выполняется лапароскопическая радикальная простатэктомия со стандартной тазовой лимфодиссекцией, рабочая группа рекомендует не проводить фармакологическую профилактику (сильная рекомендация, умеренное качество данных); при среднем риске ВТЭ рабочая группа предлагает не проводить фармакологическую профилактику (слабая рекомендация, умеренное качество данных); в случае высокого риска ВТЭ рабочая группа рекомендует проводить фармакологическую профилактику (сильная рекомендация, высокое качество данных); всем пациентам рабочая группа предлагает проводить механическую профилактику до активизации пациента (слабая рекомендация, низкое качество данных).

R6. Пациентам группы низкого риска ВТЭ, которым выполняется лапароскопическая радикальная простатэктомия с расширенной тазовой лимфодиссекцией, рабочая группа предлагает не проводить фармакологическую профилактику (слабая рекомендация, умеренное качество данных); при среднем риске ВТЭ рабочая группа предлагает проводить фармакологическую профилактику (слабая рекомендация, высокое качество данных); в случае высокого риска ВТЭ рабочая группа рекомендует проводить фармакологическую профилактику (сильная рекомендация, высокое качество данных); всем пациентам рабочая группа предлагает проводить механическую профилактику до активизации пациента (слабая рекомендация, низкое качество данных).

Открытая радикальная простатэктомия

R7. Пациентам группы низкого риска ВТЭ, которым выполняется открытая радикальная простатэктомия со стандартной тазовой лимфодиссекцией или без нее, рабочая группа предлагает проводить фармакологическую профилактику (слабая рекомендация, умеренное качество данных); при среднем и высоком риске ВТЭ рабочая группа рекомендует проводить фармакологическую профилактику (сильная рекомендация, умеренное или высокое качество данных); всем пациентам рабочая группа предлагает проводить механическую профилактику до активизации пациента (слабая рекомендация, низкое качество данных).

R8. Пациентам, которым выполняется открытая радикальная простатэктомия с расширенной тазовой лимфодиссекцией, рабочая группа рекомендует проводить фармакологическую профилактику (сильная рекомендация, умеренное или высокое качество данных) и предлагает проводить механическую профилактику до активизации пациента (слабая рекомендация, низкое качество данных).

Робот-ассистированная радикальная простатэктомия

R9. Пациентам группы низкого риска ВТЭ, которым выполняется робот-ассистированная радикальная простатэктомия без тазовой лимфодиссекции, рабочая группа рекомендует не проводить фармакологическую профилактику (сильная рекомендация, умеренное качество данных) и предлагает не проводить механическую профилактику (слабая рекомендация, низкое качество данных); при среднем и высоком риске ВТЭ рабочая группа предлагает не проводить фармакологическую профилактику (слабая рекомендация, умеренное качество данных) и предлагает проводить механическую профилактику до активизации пациента (слабая рекомендация, низкое качество данных).

R10. Пациентам группы низкого риска ВТЭ, которым выполняется робот-ассистированная радикальная простатэктомия со стандартной тазовой лимфодиссекцией, рабочая группа рекомендует не проводить фармакологическую профилактику (сильная рекомендация, умеренное качество данных); при среднем риске ВТЭ рабочая группа предлагает не проводить фармакологическую профилактику (слабая рекомендация, умеренное качество данных); в случае высокого риска ВТЭ рабочая группа предлагает проводить фармакологическую профилактику (слабая рекомендация, умеренное качество данных); всем пациентам рабочая группа предлагает проводить механическую профилактику до активизации пациента (слабая рекомендация, низкое качество данных).

R11. Пациентам группы низкого риска ВТЭ, которым выполняется робот-ассистированная радикальная простатэктомия с расширенной тазовой лимфодиссекцией, рабочая группа предлагает не проводить фармакологическую профилактику (слабая рекомендация, умеренное качество данных); при среднем риске ВТЭ рабочая группа предлагает проводить фармакологическую профилактику (слабая рекомендация, умеренное качество данных); в случае высокого риска ВТЭ рабочая группа рекомендует проводить фармакологическую профилактику (сильная рекомендация, умеренное качество данных); всем пациентам рабочая группа предлагает проводить механическую профилактику до активизации пациента (слабая рекомендация, низкое качество данных).

Таблица 5. Резюме по данным литературы и рекомендации для радикальной простатэктомии

Операция	Цель профилактики	Исходный риск у 1000 пациентов	Ожидаемая польза на 1000 пациентов при проведении фармакологической профилактики		Достоверность показателей	Сила рекомендаций по фармакологической профилактике	Сила рекомендаций по механической профилактике
Лапароскопическая радикальная простатэктомия без тазовой лимфодиссекции	ВТЭ	Низкий риск	4,0	-1,7	Средняя	Сильная против	Слабая против
		Средний риск	8,0	0,30	Средняя	Слабая против	Слабая за
		Высокий риск	15	4,0	Высокая	Слабая против	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		7,0		Средняя		
Лапароскопическая радикальная простатэктомия с расширенной тазовой лимфодиссекцией	ВТЭ	Низкий риск	8,0	-1,3	Средняя	Сильная против	Слабая за
		Средний риск	15	2,2	Средняя	Слабая против	Слабая за
		Высокий риск	30	10	Высокая	Сильная за	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		10		Средняя		
Лапароскопическая радикальная простатэктомия со стандартной тазовой лимфодиссекцией	ВТЭ	Низкий риск	15	0,10	Средняя	Слабая против	Слабая за
		Средний риск	30	7,6	Высокая	Слабая за	Слабая за
		Высокий риск	60	23	Высокая	Сильная за	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		14		Средняя		
Открытая радикальная простатэктомия без тазовой лимфодиссекции	ВТЭ	Низкий риск	10	4,5	Средняя	Слабая за	Слабая за
		Средний риск	20	9,5	Средняя	Сильная за	Слабая за
		Высокий риск	39	19	Высокая	Сильная за	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		1,0		Средняя		
Открытая радикальная простатэктомия со стандартной тазовой лимфодиссекцией	ВТЭ	Низкий риск	20	8,9	Средняя	Слабая за	Слабая за
		Средний риск	39	18	Высокая	Сильная за	Слабая за
		Высокий риск	79	38	Высокая	Сильная за	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		2,0		Средняя		

Открытая радикальная простатэктомия с расширенной тазовой лимфодиссекцией	ВТЭ	Низкий риск	39	18	Средняя	Сильная за	Слабая за
		Средний риск	79	38	Высокая	Сильная за	Слабая за
		Высокий риск	157	77	Высокая	Сильная за	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		2,0		Средняя		
Робот-ассистированная радикальная простатэктомия без тазовой лимфодиссекции	ВТЭ	Низкий риск	2,0	-1,1	Средняя	Сильная против	Слабая против
		Средний риск	5,0	0,40	Средняя	Слабая против	Слабая за
		Высокий риск	9,0	2,4	Средняя	Слабая против	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		4.0		Средняя		
Робот-ассистированная радикальная простатэктомия со стандартной тазовой лимфодиссекцией	ВТЭ	Низкий риск	5,0	-0,7	Средняя	Сильная против	Слабая за
		Средний риск	9,0	1,3	Средняя	Слабая против	Слабая за
		Высокий риск	19	6,3	Средняя	Слабая за	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		6,0		Средняя		
Робот-ассистированная радикальная простатэктомия с расширенной тазовой лимфодиссекцией	ВТЭ	Низкий риск	9,0	0,3	Средняя	Слабая против	Слабая за
		Средний риск	19	5,3	Средняя	Слабая за	Слабая за
		Высокий риск	37	14	Средняя	Сильная за	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		8,0		Средняя		

Нефрэктомия

R12. Пациентам группы низкого и среднего риска ВТЭ, которым выполняется лапароскопическая резекция почки, рабочая группа предлагает не проводить фармакологическую профилактику (слабая рекомендация, низкое качество данных); в случае высокого риска ВТЭ рабочая группа рекомендует проводить фармакологическую профилактику (сильная рекомендация, умеренное качество данных); всем пациентам рабочая группа предлагает проводить механическую профилактику до активизации пациента (слабая рекомендация, низкое качество данных).

R13. Всем пациентам, которым выполняется открытая резекция почки, рабочая группа предлагает проводить фармакологическую профилактику (слабая рекомендация, очень низкое качество данных) и предлагает проводить механическую профилактику до активизации пациента (слабая рекомендация, очень низкое качество данных).

R14. Пациентам группы низкого риска ВТЭ, которым выполняется робот-ассистированная резекция почки, рабочая группа предлагает не проводить фармакологическую профилактику (слабая рекомендация, умеренное качество данных); при среднем риске ВТЭ рабочая группа предлагает проводить фармакологическую профилактику (слабая рекомендация, умеренное качество данных); при высоком риске рабочая группа рекомендует проводить фармакологическую профилактику (сильная рекомендация, высокое качество данных); всем пациентам рабочая группа предлагает проводить механическую профилактику до активизации пациента (слабая рекомендация, низкое качество данных).

R15. Пациентам группы низкого и среднего риска ВТЭ, которым выполняется лапароскопическая радикальная нефрэктомия, рабочая группа предлагает не проводить фармакологическую профилактику (слабая рекомендация, очень низкое качество данных); в случае высокого риска ВТЭ рабочая группа предлагает проводить фармакологическую профилактику (слабая рекомендация, очень низкое качество данных); всем пациентам рабочая группа предлагает проводить механическую профилактику до активизации пациента (слабая рекомендация, очень низкое качество данных).

R16. Всем пациентам, которым выполняется открытая радикальная нефрэктомия, рабочая группа предлагает проводить фармакологическую профилактику (слабая рекомендация, очень низкое качество данных) и предлагает проводить механическую профилактику до активизации пациента (слабая рекомендация, низкое качество данных).

R17. Всем пациентам, которым выполняется радикальная нефрэктомия с тромбэктомией, рабочая группа предлагает проводить фармакологическую профилактику (слабая рекомендация, очень низкое качество данных) и предлагает проводить механическую профилактику до активизации пациента (слабая рекомендация, очень низкое качество данных).

R18. Всем пациентам, которым выполняется открытая нефруретерэктомия, рабочая группа предлагает проводить фармакологическую профилактику (слабая рекомендация, очень низкое качество данных) и предлагает проводить механическую профилактику до активизации пациента (слабая рекомендация, очень низкое качество данных).

Таблица 6. Резюме по данным литературы и рекомендации для операций при почечно-клеточном раке

Операция	**Цель профилактики**	**Исходный риск у 1000 пациентов**	**Ожидаемая польза на 1000 пациентов при проведении фармакологической профилактики**		**Достоверность показателей**	**Сила рекомендаций по фармакологической профилактике**	**Сила рекомендаций по механической профилактике**
Лапароскопическая резекция почки	ВТЭ	Низкий риск	11	-3,4	Низкая	Слабая против	Слабая за
		Средний риск	21	1,6	Низкая	Слабая против	Слабая за
		Высокий риск	42	12	Умеренная	Сильная за	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		17		Низкая/ умеренная		
Открытая резекция почки	ВТЭ	Низкий риск	10	4,5	Очень низкая	Слабая за	Слабая за
		Средний риск	20	9,5	Очень низкая	Слабая за	Слабая за
		Высокий риск	39	19	Очень низкая	Слабая за	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		1,0		Средняя		
Робот-ассистированная радикальная нефрэктомия	ВТЭ	Низкий риск	10	2,4	Средняя	Слабая против	Слабая за
		Средний риск	19	6,9	Средняя	Слабая за	Слабая за
		Высокий риск	39	17	Высокая	Сильная за	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		5,0		Средняя		

Лапароскопическая радикальная нефрэктомия	ВТЭ	Низкий риск	7,0	0,9	Очень низкая	Слабая против	Слабая за
		Средний риск	13	3,9	Очень низкая	Слабая против	Слабая за
		Высокий риск	26	10	Очень низкая	Слабая за	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		5,0		Очень низкая		
Открытая радикальная нефрэктомия	ВТЭ	Низкий риск	11	5,2	Низкая	Слабая за	Слабая за
		Средний риск	22	11	Низкая	Слабая за	Слабая за
		Высокий риск	44	22	Низкая	Слабая за	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		0,5		Очень низкая		
Радикальная нефрэктомия с тромбэктомией	ВТЭ	Низкий риск	29	4,0	Очень низкая	Слабая за	Слабая за
		Средний риск	58	19	Очень низкая	Слабая за	Слабая за
		Высокий риск	116	48	Очень низкая	Слабая за	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		20		Очень низкая		
Открытая нефруретерэктомия	ВТЭ	Низкий риск	16	7,7	Очень низкая	Слабая за	Слабая за
		Средний риск	31	15	Очень низкая	Слабая за	Слабая за
		Высокий риск	62	31	Очень низкая	Слабая за	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		0,5		Очень низкая		

R19. Всем пациентам, которым выполняется первичная забрюшинная лимфодиссекция с нервосбережением, рабочая группа предлагает проводить фармакологическую профилактику (слабая рекомендация, очень низкое качество данных) и механическую профилактику до активизации пациента (слабая рекомендация, очень низкое качество данных).

Таблица 7. Резюме по данным литературы и рекомендации для первичной забрюшинной лимфодиссекции с нервосбережением

Операция	Цель профилактики	Исходный риск у 1000 пациентов	Ожидаемая польза на 1000 пациентов при проведении фармакологической профилактики		Достоверность показателей	Сила рекомендаций по фармакологической профилактике	Сила рекомендаций по механической профилактике
Первичная забрюшинная лимфодиссекция с нервосбережением	ВТЭ	Низкий риск	23	10	Очень низкая	Слабая за	Weak – for
		Средний риск	45	21	Очень низкая	Слабая за	Weak – for
		Высокий риск	91	44	Очень низкая	Слабая за	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		2,0		Очень низкая		

Неонкологические урологические операции

R20. Всем пациентам, которым выполняется трансуретральная резекция предстательной железы или аналогичные вмешательства, рабочая группа предлагает не проводить фармакологическую профилактику (слабая рекомендация, очень низкое качество данных); при низком или среднем риске ВТЭ рабочая группа предлагает не проводить механическую профилактику (слабая рекомендация, низкое качество данных); в случае высокого риска рабочая группа предлагает проводить механическую профилактику до активизации пациента (слабая рекомендация, низкое качество данных).

R21. Пациентам группы низкого риска ВТЭ, которым выполняется лапароскопическая или открытая нефрэктомия у донора, рабочая группа предлагает не проводить фармакологическую профилактику (слабая рекомендация, очень низкое или низкое качество данных) и предлагает не проводить механическую профилактику (слабая рекомендация, очень низкое или низкое качество данных); при среднем риске ВТЭ рабочая группа предлагает не проводить фармакологическую профилактику (слабая рекомендация, очень низкое или низкое качество данных) и предлагает проводить механическую профилактику до активизации пациента (слабая рекомендация, очень низкое или низкое качество данных); в случае высокого риска ВТЭ рабочая группа предлагает проводить фармакологическую профилактику (слабая рекомендация, очень низкое или низкое качество данных) и предлагает проводить механическую профилактику до активизации пациента (слабая рекомендация, очень низкое или низкое качество данных).

R22. Всем пациентам, которым выполняется открытая пластика пролапса или реконструктивные операции на органах малого таза, рабочая группа предлагает не проводить фармакологическую профилактику (слабая рекомендация, очень низкое качество данных); при низком или среднем риске ВТЭ рабочая группа предлагает не проводить механическую профилактику до активизации пациента (слабая рекомендация, очень низкое или низкое качество данных); в случае высокого риска ВТЭ рабочая группа предлагает проводить механическую профилактику до активизации пациента (слабая рекомендация, очень низкое или низкое качество данных).

R23. Всем пациентам, которым выполняется чрескожная нефролитотрипсия, рабочая группа предлагает не проводить фармакологическую профилактику (слабая рекомендация, очень низкое качество данных); при низком или среднем риске ВТЭ рабочая группа предлагает не проводить механическую профилактику до активизации пациента (слабая рекомендация, очень низкое качество данных); при высоком риске ВТЭ рабочая группа предлагает проводить механическую профилактику до активизации пациента (слабая рекомендация, очень низкое качество данных).

Таблица 8. Резюме по данным литературы и рекомендации для неонкологических операций

Операция	Цель профилактики	Исходный риск у 1000 пациентов	Ожидаемая польза на 1000 пациентов при проведении фармакологической профилактики		Достоверность показателей	Сила рекомендаций по фармакологической профилактике	Сила рекомендаций по механической профилактике
Трансуретральная резекция предстательной железы или аналогичные вмешательства	ВТЭ	Низкий риск	2,0	-0,1	Низкая	Слабая против	Слабая против
		Средний риск	4,0	0,9	Низкая	Слабая против	Слабая против
		Высокий риск	8,0	2,9	Низкая	Слабая против	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		2,0		Очень низкая		
Лапароскопическая нефрэктомия у донора	ВТЭ	Низкий риск	4,0	1,5	Низкая	Слабая против	Слабая за
		Средний риск	7,0	3,0	Низкая	Слабая против	Слабая против
		Высокий риск	14	6,5	Низкая	Слабая за	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		1,0		Низкая		
Открытая нефрэктомия у донора	ВТЭ	Низкий риск	3,0	1,0	Очень низкая	Слабая против	Слабая против
		Средний риск	7,0	3,0	Очень низкая	Слабая против	Слабая за
		Высокий риск	13	6,0	Очень низкая	Слабая за	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		1,0		Очень низкая		
Открытая нефрэктомия у реципиента	ВТЭ	Низкий риск	13	-5,6	Очень низкая	Слабая против*	Слабая за
		Средний риск	27	1,4	Очень низкая	Слабая против*	Слабая за
		Высокий риск	53	14	Очень низкая	Слабая за*	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		23		Очень низкая		

Открытые операции при пролапсе органов малого таза	ВТЭ	Низкий риск	2,0	-1,1	Низкая	Слабая против	Слабая против
		Средний риск	3,0	-0,6	Низкая	Слабая против	Слабая против
		Высокий риск	7,0	1,4	Низкая	Слабая против	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		4,0		Очень низкая		
Реконструктивные операции на органах малого таза (включая установку слингов при стрессовом недержании мочи)	ВТЭ	Низкий риск	1,0	-1,1	Очень низкая	Слабая против	Слабая против
		Средний риск	3,0	-0,1	Очень низкая	Слабая против	Слабая против
		Высокий риск	5,0	0,9	Очень низкая	Слабая против	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		3,0		Очень низкая		
Чрескожная нефролитотрипсия	ВТЭ	Низкий риск	2,0	-3,7	Очень низкая	Слабая против	Слабая против
		Средний риск	4,0	-2,7	Очень низкая	Слабая против	Слабая против
		Высокий риск	7,0	-1,2	Очень низкая	Слабая против	Слабая за
	Кровотечение, требующее повторной операции		9,0		Низкая		

3.2. Периоперационное ведение урологических пациентов, получающих антитромботические препараты

3.2.1. Введение

Для пациентов, получающих антитромботические препараты, существует четыре варианта ведения в периоперационном периоде (рис. 2): 1) отложить операцию до того момента, когда антитромботические препараты можно будет отменить, 2) приостановить прием антитромботических препаратов перед операцией и возобновить его через некоторое время после операции, 3) выполнить операцию, не отменяя прием препарата или 4) назначить другой антитромботический препарат, который снижает риск тромбоза, но с меньшим риском кровотечения (мост-терапия).

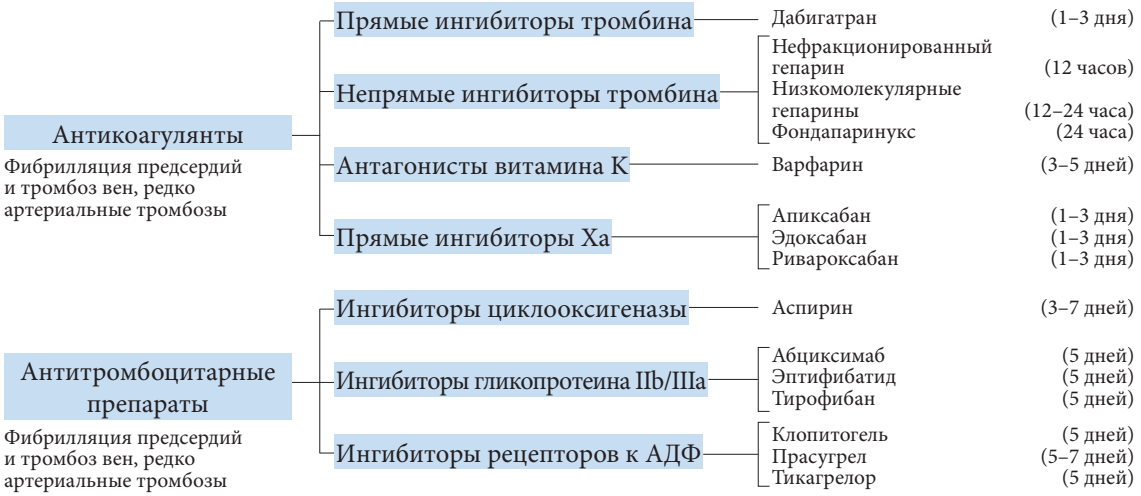


Рис. 2. Наиболее часто применяемые антитромботические препараты у пациентов, которым проводятся урологические операции. В скобках указано количество дней до операции, за которое необходимо отменять препарат (по необходимости)

3.2.2. Резюме по данным литературы

Предыдущие руководства по периоперационному применению антитромботических препаратов в хирургии [2, 33–35] предшествовали нескольким крупным тщательно спланированным рандомизированным исследованиям [15, 36–38]. В отношении дезагрегантных препаратов в одном рандомизированном исследовании показано, что аспирин повышает риск кровотечения в послеоперационном периоде, не снижая частоту артериальных тромбозов [15]. Данные результаты дают косвенное представление о других антитромботических препаратах. Несмотря на отсутствие крупных тщательно спланированных рандомизированных исследований по другим антитромботическим препаратам, учитывая схожий антитромботический и геморрагический профиль, косвенные результаты стали важной основой для настоящих рекомендаций.

В предыдущих рекомендациях, опубликованных до получения данных высокого качества, часто предлагалось заменять антитромботическую терапию у пациентов, принимающих их на регулярной основе, на альтернативные препараты в периоперационном периоде [39]. Согласно последним данным, мост-терапия повышает риск кровотечения, не позволяя профилактировать тромбоз. По этой причине рабочая группа сделала две рекомендации для пациентов, получающих на регулярной основе антитромботические препараты, которым планируется операция: 1) отменить антитромботическую терапию в периоперационном периоде или 2) в случае временного очень высокого риска тромбоза отложить операцию до тех пор, пока риск не снизится. Если операцию нельзя отложить, рекомендуется продолжить антитромботическую терапию или провести мост-терапию.

3.2.3. Рекомендации

Дезагрегантные препараты достаточно отменить за 5 дней до операции, в то время как оптимальное время отмены антикоагулянтов отличается для разных препаратов (подробности на рис. 2).

R24. Всем пациентам, получающим дезагрегантные препараты (аспирин, клопидогрель, прасугрел, тикагрелор), за исключением больных с очень высоким риском тромбоза (см. рекомендации 26 и 27), рабочая группа рекомендует отменить антитромбоцитарные препараты перед операцией и не проводить другой антитромботической терапии (сильная рекомендация, высокое качество данных).

R25. В случае отмены дезагрегантных препаратов до операции рабочая группа рекомендует возобновить их прием, когда риск кровотечения станет минимальным (обычно через 4 дня после операции), не делая более длительного перерыва (сильная рекомендация, умеренное качество данных).

R26. Пациентам с очень высоким риском тромбоза, которые получают дезагрегантные препараты (6 месяцев после установки стента с лекарственным покрытием; 6 недель после установки металлических стентов; транзиторная ишемическая атака или инсульт в течение 30 дней), у которых нет экстренных показаний, рабочая группа рекомендует отложить выполнение операции (сильная рекомендация, высокое качество данных).

R27. Пациентам с очень высоким риском тромбоза, которые получают дезагрегантные препараты (6 месяцев после установки стента с лекарственным покрытием; 6 недель после установки металлических стентов; транзиторная ишемическая атака или инсульт в течение 30 дней), которым нельзя отложить операцию, рабочая группа предлагает продолжить прием препаратов в периоперационном периоде (слабая рекомендация, низкое качество данных).

R28. Всем пациентам, получающим антикоагулянты (нефракционированный гепарин, низкомолекулярный гепарин, варфарин, фондапаринукс, дабигатран, апиксабан, ривароксабан, эдоксабан), за исключением больных с очень высоким риском тромбоза (см. рекомендацию 26), рабочая группа рекомендует отменить прием препаратов перед операцией (см. рис. 2) и не проводить другую антитромботическую терапию (сильная рекомендация, высокое качество данных).
Примечание: при клиренсе креатинина < 30 мл/мин не следует назначать дабигатран, апиксабан, ривароксабан или эдоксабан.

R29. В случае отмены антикоагулянтов до операции рабочая группа рекомендует возобновить их прием, когда риск кровотечения станет минимальным (обычно через 4 дня после операции), не делая более длительного перерыва (сильная рекомендация, умеренное качество данных).

R30. Пациентам с ВТЭ рекомендуется отложить операцию как минимум на месяц, а по возможности на 3 месяца, чтобы можно быть отменить антикоагулянтную терапию перед операцией (сильная рекомендация, высокое качество данных).

R31. Пациентам с тяжелой тромбофилией, например дефицитом антитромбина и антифосфолипидным синдромом, получающим любые антикоагулянты, рабочая группа предлагает проводить в периоперационном периоде антикоагулянтную терапию гепарином или низкомолекулярным гепарином, вместо отмены антикоагулянтов до и после операции (слабая рекомендация, низкое качество данных).

R32. Пациентам с высоким риском тромбоза и механическими клапанами сердца, например шаровыми протезами клапанов, получающим варфарин, рабочая группа рекомендует переходить на низкомолекулярные гепарины до и после операции, вместо простой отмены антикоагулянтов в периоперационном периоде (сильная рекомендация, высокое качество данных).

Антикоагулянтная терапия в таких случаях включает отмену варфарина за 5 дней до операции, начало введения низкомолекулярных гепаринов за 4 дня до операции, их отмену в день операции и возобновление введения низкомолекулярных гепаринов и варфарина после операции.

4. Рекомендации по исследованиям

Доказательная база настоящих рекомендаций ограничена. Многие данные по исходному риску имеют низкое или очень низкое качество [8, 9]. Для составления более точных рекомендаций требуется провести проспективные обсервационные исследования с целью определения исходного риска ВТЭ и кровотечения при различных урологических вмешательствах, а также оценки факторов риска тромбоза и кровотечения. Примеры операций, для которых доказательная база особенно ограничена, включают робот-ассистированную цистэктомию, лапароскопическую радикальную нефрэктомию, открытую нефруретерэктомию, трансуретральную резекцию предстательной железы и операции по поводу пролапса органов малого таза. Для точной оценки исходного риска ВТЭ и кровотечения для каждого вмешательства необходимо провести исследования, соответствующие определенным методологическим стандартам, например с полным описанием популяции пациентов и периода наблюдения, используемой профилактики и убедительными критериями и подтверждением воспроизводимости способа документации ТГВ, ТЭЛА и кровотечения.

Кроме того, остается неясным оптимальное время и длительность тромбопрофилактики. Данные вопросы необходимо изучать в рамках крупных рандомизированных исследований.

5. Литература (представлена в конце издания)

6. Конфликт интересов

Все члены группы по составлению клинических рекомендаций по тромбопрофилактике предоставили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация хранится в базе данных Центрального офиса Европейской ассоциации урологов (ЕАУ). Данные рекомендации были созданы при финансовой поддержке ЕАУ. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. ЕАУ – некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций ЕАУ не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.

7. Благодарности

Члены рабочей группы выражают благодарность Samantha Craigie и Arnav Agarwal, которые принимали участие в различных этапах написания рекомендаций.

8. Информация по цитированию

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

Ссылка на полную версию рекомендаций оформляется следующим образом:
EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona 2019. ISBN 978-94-92671-04-2.

Если требуется издатель и/или местоположение:
EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/

Ссылки на отдельные рекомендации оформляются следующим образом:
Имена авторов. Название источника. Тип публикации. ISBN. Издатель и его местоположение, год.

Клинические рекомендации по COVID

Перевод: К.А. Ширанов
Научное редактирование: Н.К. Гаджиев

© Европейская ассоциация урологов, 2020

Группа быстрого реагирования отдела Европейской ассоциации урологов по клиническим рекомендациям

Объединенные усилия членов организации направлены на адаптацию рекомендаций Европейской ассоциации урологов на период пандемии COVID.

Мы столкнулись с беспрецедентным кризисом в системе здравоохранения. Пандемия COVID-19 проверяет на прочность ресурсы и возможности систем здравоохранения по всему миру. Анестезиологи и хирурги сменили рабочее место, в палатах интенсивной терапии (ПИТ) борются с повышенным потоком больных, а стандартные рабочие модели меняются кардинальным образом. Кроме того, значительно сократилось количество сотрудников, поскольку часть из них не могут работать из-за факторов риска или они сами подверглись воздействию вируса и находятся на самоизоляции после появления симптомов. В результате мы все вынуждены пересматривать алгоритм оказания помощи урологическим пациентам. Это ставит под сомнение актуальность последних рекомендаций, основанных на данных самого высокого уровня доказательности и опубликованных менее трех недель назад.

В ответ на пандемию COVID-19 отдел Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) по клиническим рекомендациям в сотрудничестве с исполнительным комитетом, отделом по секциям и другими лицами создал группу быстрого реагирования (GORRG). Целью GORRG, состоящей из высококвалифицированных членов совета и рабочих групп, было в короткие сроки подготовить руководство на основе наиболее качественной информации, в котором представлены рекомендации ЕАУ, адаптированные для текущей ситуации. Все рекомендации были пересмотрены в соответствии с национальными и местными директивами по COVID-19 и при необходимости адаптированы к текущей ситуации. После этого каждая новая рекомендация прошла процесс быстрого рецензирования.

Пересмотренные рекомендации покрывают следующие области:

1) диагностика;
2) хирургическое лечение;
3) наблюдение.

Кроме того, для каждой рекомендации определен приоритет, чтобы врачи могли ориентироваться в зависимости от обстоятельств. Врачам необходимо принимать решение об изменении приоритета от высокого к низкому или наоборот.

ЭКСТРЕННОЕ СОСТОЯНИЕ: нельзя отложить более чем на 24 часа; состояние, угрожающее жизни (ЧЕРНЫЙ ЦВЕТ).

ВЫСОКИЙ ПРИОРИТЕТ: отменяется в последнюю очередь, не допускать отсрочки > 6 недель. Высокая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов, потери функции органа и смерти при отсрочке > 6 недель) (КРАСНЫЙ ЦВЕТ).

СРЕДНИЙ ПРИОРИТЕТ: отменить, но выполнить при появлении возможности (не рекомендуется откладывать более чем на 3 месяца). Низкая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов, потери функции органа) при отсрочке на 3 месяца (ЖЕЛТЫЙ ЦВЕТ).

НИЗКИЙ ПРИОРИТЕТ: маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния (прогрессированию, развитию метастазов, потере функции органа) (ЗЕЛЕНЫЙ ЦВЕТ).

Необходимо понимать, что настоящие рекомендации не могут быть основаны на качественных данных, но мы надеемся, что они послужат дополнительным руководством по ведению урологических пациентов на время пандемии COVID-19 (болезнь, вызванная новой коронавирусной инфекцией 2019 г.), поскольку основаны на ранее опубликованных рекомендациях ЕАУ. Мы надеемся, что данные рекомендации останутся полезными, когда системы здравоохранения начнут выходить из кризиса и нужно будет определить, как использовать имеющиеся ресурсы.

В журнал «European Urology» направлена статья, в которой содержится дополнительная справочная информация по пересмотренным рекомендациям.

Группа быстрого реагирования отдела Европейской ассоциации урологов по клиническим рекомендациям

Объединенные усилия членов организации направлены на адаптацию рекомендаций Европейской ассоциации урологов на период пандемии COVID.

Maria J. Ribal[1], Philip Cornford[2], Alberto Briganti[3], Thomas Knoll[4], Stavros Gravas[5], Marek Babjuk[6, 7], Christopher Harding[8], Alberto Breda[9], Axel Bex[10, 11]; on behalf of the GORRG Group, Jens J. Rassweiler[12], Ali S. Gözen[12], Giovannalberto Pini[13], Evangelos Liatsikos[14], Gianluca Giannarini[15], Alex Mottrie[16, 17],

Ramnath Subramaniam[18], Nikolaos Sofikitis[19], Bernardo M.C. Rocco[20]; Li-Ping Xie[21], J. Alfred Witjes[22], Nicolas Mottet[23], Börje Ljungberg[24], Morgan Rouprêt[25], Maria P. Laguna[26, 27], Andrea Salonia[3], Gernot Bonkat[28], Bertil F.M. Blok[29], Christian Türk[30, 31], Christian Radmayr[32], Noam D. Kitrey[33], Daniel S. Engeler[34], Nicolaas Lumen[35], Oliver W. Hakenberg[36], Nick Watkin[37], Julie Darraugh[38], Robert Shepherd[38], Emma-Jane Smith[38], Christopher R. Chapple[39], Arnulf Stenzl[40], Hendrik Van Poppel[41], Manfred Wirth[42], Jens Sønksen[43, 44], James N'Dow[45]; и от имени отдела ЕАУ по секциям и рабочих групп ЕАУ по клиническим рекомендациям.

В приложениях 1 и 2 представлены все члены группы быстрого реагирования отдела ЕАУ по клиническим рекомендациям (GORRG), рабочих групп ЕАУ по рекомендациям и отдела ЕАУ по секциям.

Место работы:

[1] Отделение онкоурологии, Клиническая больница, Университет Барселоны, Барселона, Испания.

[2] Госпиталь Ливерпульского университета Фонда Национальной системы здравоохранения, Ливерпуль, Великобритания.

[3] Отделение онкологии/отдел урологии, Урологический исследовательский институт, IRCCS Ospedale San Raffaele, Милан, Италия.

[4] Отделение урологии, Медицинский центр Зиндельфинген-Бёблинген, Университет Тюбингена, Зиндельфинген, Германия.

[5] Отделение урологии, Университетская клиника Ларисы, Лариса, Греция.

[6] Отделение урологии, 2-й медицинский факультет, больница Мотоль, Карлов университет, Прага, Чешская Республика.

[7] Отделение урологии, Венский медицинский университет, Вена, Австрия.

[8] Урологическое отделение, больница Фримена, Ньюкасл-апон-Тайн, Великобритания.

[9] Урологическое отделение онкологии, отделение урологии, Автономный университет Барселоны, Барселона.

[10] Отделение хирургии и интервенционной науки колледжа Лондонского университета, Лондон, Великобритания.

[11] Отделение урологии, Нидерландский онкологический институт, больница им. Антони ван Левенгука, Амстердам, Нидерланды.

[12] Отделение урологии, SLK Kliniken Heilbronn, Гейдельбергский университет, Хайльбронн, Германия.

[13] Отделение урологии, Ospedale San Raffaele – Turro, Милан, Италия.

[14] Урологический факультет, Университет Патры, Патры, Греция.

[15] Урологическое отделение, Академический медицинский центр больница «Санта Мария делла Мизерикордия», Удине, Италия.

[16] Отделение урологии, больница Онзе Лив Лив Вроу, Алст, Бельгия.

[17] Академия ОРСИ, Мелле, Бельгия.

[18] Отделение детской урологии, Лидс, учебная клиника Фонда Национальной системы здравоохранения, Лидс, Великобритания.

[19] Отделение урологии, Медицинская школа, Университет Янины, Университетский городок, Янина, Греция.

[20] Отделение урологии, Университет Модены и Реджо-Эмилия, Модена, Италия.

[21] Отделение урологии, Первая дочерняя больница медицинского факультета, Университет Чжэцзян, Ханчжоу, провинция Чжэцзян, Китай.

[22] Отделение урологии, Университетский медицинский центр им. Радбауда, Неймеген, Нидерланды.

[23] Отделение урологии, Университетская клиника, Сент-Этьен, Франция.

[24] Научное отделение хирургии, периоперационного ведения, урологии и андрологии, Университет Умео, Умео, Швеция.

[25] Университет Сорбонны, отделение онкоурологии, Pitie-Salpetriere Hospital, 75013, Париж, Франция.

[26] Отделение урологии Medipol Mega, Стамбульский университет Медиполь, Стамбул, Турция.

[27] Университетский медицинский центр, Амстердам, Нидерланды.

[28] Alta Uro AG, Клиника Мериан Изелин, Центр биомеханики и калориметрии, Университет Базеля, Базель, Швейцария.

[29] Отделение урологии, Университетский медицинский центр Эрасмуз, Роттердам, Нидерланды.

[30] Отделение урологии, Больница сестер милосердия, Вена, Австрия.

[31] Urologische Praxis mit Steinzentrum, Вена, Австрия.

[32] Отделение урологии, Медицинский университет Инсбрука, Инсбрук, Австрия.

[33] Отделение урологии, Медицинский центр Шеба, Тель-Хашомер, Израиль.

[34] Отделение урологии, Кантональная клиника Св. Галлена, Швейцария.

[35] Отделение урологии, Университетская больница Гента, Гент, Бельгия.

[36] Урологическая клиника и поликлиника, Медицинский университет Росток, Росток, Германия.

[37] Фонд Национальной системы здравоохранения, Университетская больница Святого Георгия, Лондон, Великобритания.
[38] Бюро Европейской ассоциации урологов, Арнем, Нидерланды.
[39] Отделение урологии, Фонд Шеффилдских учебных больниц Национальной системы здравоохранения, Шеффилд, Великобритания.
[40] Отделение урологии, Университетская клиника Тюбинген, Тюбинген, Германия.
[41] Отделение урологии, Университетские клиники Лёвена, Лёвен, Бельгия.
[42] Отделение урологии, медицинский факультет им. Карла Густава Каруса, Технический университет Дрездена, Дрезден, Германия.
[43] Отделение урологии, Университетская больница им. Херлева Гентофта, Херлев, Дания.
[44] Факультет здравоохранения и медицинских наук, Университет Копенгагена, Копенгаген, Дания.
[45] Отдел академической урологии, Университет Абердина, Абердин, Великобритания.

Автор для связи:
Prof. Dr. Maria J. Ribal
Uro-Oncology Unit, Hospital Clinic University of Barcelona
Villarroel 170, Escalera 12, planta 1a 08036 Barcelona SPAIN
Tel: +34 93 227 55 45
Fax: +34 93 227 55 45
E-mail: m.ribal@uroweb.org

Введение

Пандемия COVID-19 не похожа ни на одну из тех, с которыми сталкивалась современная медицина. По состоянию на 14 апреля в мире насчитывается 1 933 800 подтвержденных случаев в 120 странах и 120 434 летальных исхода [1]. Системы здравоохранения во всем мире сражаются с пандемией. Анестезиологи и операционные бригады перераспределяются, а отделения реанимации борются с нагрузкой, поскольку вся служба переориентирована на лечение новой группы больных. К этому следует добавить последствия социальной изоляции. Персонал, входящий в группы риска, отлучен от работы для собственного благополучия, и некоторые из медработников заболевают, что также ограничивает возможности системы здравоохранения. Это ставит под сомнение актуальность последних рекомендаций, основанных на данных самого высокого уровня доказательности и опубликованных менее трех недель назад.

Как научной организации, посредством рекомендаций отдела по секциям и группы европейских урологических журналов, для нас важно поддерживать урологов в этой сложной ситуации. Для этого мы подготовили рекомендации, которые могут способствовать принятию решений. Наша цель – по возможности минимизировать воздействие и риски как для пациентов, так и для медицинских работников, оказывающих урологическую помощь, хотя очевидно, что не всегда возможно полностью их нивелировать. Необходимо понимать, что настоящие рекомендации не могут быть основаны на качественных данных, но мы надеемся, что они послужат дополнительным руководством по ведению урологических пациентов на время пандемии COVID-19 (болезнь, вызванная новой коронавирусной инфекцией 2019 г.), поскольку основаны на ранее опубликованных рекомендациях ЕАУ.

Методология

19 марта 2020 г. отдел ЕАУ по клиническим рекомендациям организовал группу быстрого реагирования (GORRG) для содействия в разработке адаптированных рекомендаций с целью решения ряда клинических ситуаций и определения приоритетов. В процессе были использованы ресурсы отдела ЕАУ по клиническим рекомендациям, председателей и членов рабочих групп в сотрудничестве с другими отделами ЕАУ и исполнительным комитетом. Цель состояла в том, чтобы достигнуть общего консенсуса и подготовить информацию, основанную на данных высокого качества, для описания того, как реагировать на пандемию, в отношении оказания урологической помощи.

Все рекомендации были рассмотрены с учетом пандемии COVID-19 и по необходимости адаптированы. Рабочие группы также имели доступ и проанализировали ряд национальных и локальных рекомендаций по COVID-19 для обеспечения соответствия, если это было возможно. Новые данные были найдены путем целенаправленного (несистематического) поиска в опубликованной литературе, а также в статьях, которые были недавно приняты к публикации, с получением конфиденциального доступа от издателей. Результаты (в основном данные 3–4-го уровня доказательности) обсуждались и одобрялись членами рабочих групп по всем 21 разделам рекомендаций ЕАУ с использованием средств электронной коммуникации. Что касается хирургических операций,

освещаемых в ряде разделов, было решено, что GORRG подготовит общие рекомендации вместо рекомендаций по отдельным вмешательствам при каждом заболевании.

ПРОТОКОЛ АДАПТАЦИИ РЕКОМЕНДАЦИЙ НА ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID-19

A. Анализ рекомендаций по четырем основным категориям

1. ДИАГНОСТИКА:
   a. ВИЗУАЛИЗАЦИЯ и/или ТЕСТЫ;
   b. ИНВАЗИВНЫЕ ПРОЦЕДУРЫ.
2. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ.
3. НАБЛЮДЕНИЕ/ТЕЛЕМЕДИЦИНА (представить обновленные рекомендации на период пандемии COVID-19 с целью сохранения как можно большего объема медицинских ресурсов, при этом сохранив возможность своевременно диагностировать рецидивы/прогрессирование заболевания).
4. ЭКСТРЕННЫЕ СОСТОЯНИЯ.

B. Уровни приоритета

Рабочим группам было предложено подготовить таблицы с рекомендациями, основанными на уровнях приоритета. Они не обязательно должны охватывать все рекомендации, представленные в 2020 г. [2], а только те, которые, по мнению экспертов, являются критически важными и будут особенно затронуты во время пандемии. Рекомендации должны быть основаны на данных максимально высокого уровня доказательности, по возможности с указанием ссылок, чтобы можно было видеть связь между публикациями и адаптированной рекомендацией. С этой целью GORRG разработала инструмент стратификации риска с цветовой кодировкой (рис. 1), чтобы помочь членам рабочих групп в адаптации их рекомендаций:

- НИЗКИЙ ПРИОРИТЕТ: маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния (прогрессированию, развитию метастазов, потере функции органа) (ЗЕЛЕНЫЙ ЦВЕТ);
- СРЕДНИЙ ПРИОРИТЕТ: отменить, но выполнить при появлении возможности (не рекомендуется откладывать более чем на 3 месяца); низкая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов, потери функции органа) при отсрочке на 3 месяца (ЖЕЛТЫЙ ЦВЕТ);
- ВЫСОКИЙ ПРИОРИТЕТ: отменяется в последнюю очередь, не допускать отсрочки > 6 недель. Высокая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов, потери функции органа и смерти при отсрочке > 6 недель) (КРАСНЫЙ ЦВЕТ);
- ЭКСТРЕННОЕ СОСТОЯНИЕ: нельзя отложить более чем на 24 часа. Состояние, угрожающее жизни или функции органа (ЧЕРНЫЙ ЦВЕТ).

Приоритет	**Низкий приоритет**	**Средний приоритет**	**Высокий приоритет**	**Экстренное состояние**
Определение	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния	Низкая вероятность ухудшения состояния при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния при отсрочке > 6 недель	Состояние, угрожающее жизни. Возможно лечение в отделении реанимации, несмотря на пандемию

C. Критерии определения приоритетов

Критерии, установленные для определения приоритетов в отношении операции и заболевания:

1) влияние задержки на результаты лечения (например, общая и канцероспецифическая выживаемость в онкологии, риск развития метастазов, почечная недостаточность для пациентов с трансплантатом);
2) наличие альтернативных методов, которые могли бы заменить оперативное лечение с меньшей потребностью в операционной;
3) наличие сопутствующих заболеваний и/или повышенный риск осложнений;
4) угроза жизни пациента при несвоевременном выполнении вмешательства;
5) угроза необратимого нарушения функции органа при невыполнении вмешательства;
6) риск быстрого прогрессирования симптомов, которые зависят от времени.

Критерии, выработанные на время пандемии COVID-19:

- текущее и прогнозируемое количество случаев COVID-19 в больнице и регионе. Окончательное решение необходимо принимать совместно с руководством клиники, хирургом, пациентом и другими специалистами в области общественного здравоохранения;

- доступность средств индивидуальной защиты (СИЗ) в больнице;
- доступность персонала;
- доступность коек, особенно в ПИТ;
- доступность адъювантной терапии, например химиотерапии (ХТ), без которой первичное лечение будет неэффективным/малоэффективным;
- доступность аппарата для искусственной вентиляции легких (ИВЛ);
- состояние здоровья и возраст пациента, особенно учитывая риски сопутствующей инфекции COVID-19 во время восстановительного периода;
- ургентность вмешательства;
- риск кровотечения/переливания крови. В настоящее время имеется нехватка препаратов крови, поскольку доноры не могут попасть в больницу. Необходимо учитывать сопутствующую патологию, например хроническую обструктивную болезнь легких; прием антикоагулянтов/антитромбоцитарных препаратов (повышенный риск переливания крови);
- длительность госпитализации;
- риск получения инфекции COVID во время лечения;
- риск контаминации медперсонала от бессимптомного пациента с положительным анализом;
- возможность проводить тесты на COVID-19.

D. Процесс рецензирования

После того как от всех 17 рабочих групп ЕАУ были получены адаптированные рекомендации, члены GORRG приступили к первому этапу экспертной оценки, чтобы обеспечить единообразие формата рекомендаций, проверить их согласованность и ограничить дублирование по всем рекомендациям.

Наконец, второй этап рецензирования проводился семью независимыми членами отдела по секциям (три эксперта в онкологии, три в неонкологических специальностях, один рецензировал и онкологические, и неонкологические рекомендации); мы также получили комментарии из Китая, учитывая большой опыт по COVID-19, который они получили за несколько месяцев до европейских стран по стадии пандемии и восстановления.

После второго этапа рецензирования подготовлены различные рекомендации, которые представлены в дополнительных таблицах 1–17 по всем 17 разделам рекомендаций.

Обсуждение

Настоящие рекомендации основаны на мнении экспертов и достигнутом консенсусе в ЕАУ с участием всех 250 членов отдела ЕАУ по клиническим рекомендациям и 130 ключевых opinion-лидеров, являющихся членами отдела ЕАУ по секциям. Важно подчеркнуть, что во время быстро развивающейся пандемии COVID-19 настоящие рекомендации могут измениться и, что самое важное, они требуют адаптации к локальным ресурсам, системе здравоохранения и конкретным обстоятельствам каждой страны или города с учетом того, что разные страны и даже разные города находятся на разных этапах пандемии и возможности национальной/местной системы здравоохранения должны определять приоритетность лечения в соответствии с местными рекомендациями по COVID-19.

Кроме того, необходимо подчеркнуть некоторые общие принципы (представлены в табл. 1). Чтобы свести к минимуму количество инфицированных медработников, весь персонал должен соблюдать правила, касающиеся СИЗ. Если возможно, перед любым посещением медицинского учреждения следует спросить пациентов о риске COVID-19. Пациентам, у которых подтвержден диагноз COVID-19, необходимо отложить любые обследования по поводу других симптомов, если только они не представляют угрозу жизни. Однако урологам, работающим в больницах, в которых проводится лечение пациентов с COVID-19, может потребоваться выполнить срочную диагностику у инфицированных пациентов. В таких случаях необходимо проводить обследование в специальных консультативных комнатах или операционных, соблюдая инструкции больницы по СИЗ для персонала. Важно помнить об относительно высоком риске ложноотрицательного результата теста на COVID-19 и, как следствие, обеспечить тщательное соблюдение всех СИЗ и общих рекомендаций по снижению передачи COVID-19 [3] (табл. 1). Во время этой пандемии, в отсутствие массового тестирования и эффективных стратегий изоляции/карантина, все медицинские работники должны выполнять свои обязанности, предполагая, что каждый пациент может быть потенциально инфицирован COVID-19, даже при отсутствии симптомов. Это важно в том числе и потому, что в странах, проводящих обширный скрининг своих граждан, публикуются данные о высоком уровне инфицирования [4, 5]. В связи с этим необходимо учитывать риск не только для персонала, но и для пациентов. Согласно последним данным из Уханя, смертность среди бессимптомных пациентов, у которых пришел положительный тест на COVID после операции, составляет 20% [6]. Симптомы развиваются в течение 2,6 дня, и 44,1% больных проводилось лечение в ПИТ. Из 20 бессимптомных

пациентов с COVID, которым выполнялись операции 3-го уровня сложности, эквивалентные урологическим трансабдоминальным или забрюшинным вмешательствам, 7 пациентов умерли в ПИТ от острого респираторного дистресс-синдрома (табл. 1).

Если хирургическое лечение неизбежно, рекомендуется, чтобы оно выполнялось опытными урологами, специализирующимися в данной области. Операцию должны выполнять минимальное количество сотрудников, которые также должны быть полностью обучены и иметь необходимый опыт. Кроме того, во время процедуры не должны присутствовать внешние наблюдатели (например, ординаторы или студенты) [7]. Кроме того, следует избегать применения ультразвуковых скальпелей или электрооборудования, при работе которых образуется хирургический дым, поскольку он может способствовать передаче COVID-19 [8]. В ранее проведенных исследованиях показано наличие в хирургическом дыме Corynebacterium, вируса папилломы человека и вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). При этом несколько врачей заразились редким вирусом папилломы, предположительно вследствие воздействия хирургического дыма. Следовательно, нет оснований полагать, что SARS-CoV-2 не может распространяться аналогичным образом. После использования электрического или ультразвукового оборудования в течение 10 минут во время лапароскопической операции концентрация частиц хирургического дыма была статистически значимо выше, чем при открытой операции [8]. По этой причине рекомендуется использовать максимально низкие настройки мощности для электрокоагуляции. В литературе не показано убедительных различий в рисках при открытой и лапароскопической хирургии для оперирующей бригады. Тем не менее при лапароскопической операции образуется большее количество хирургического дыма, чем при открытой [9]. В то же время малоинвазивная хирургия позволяет сократить длительность пребывания в стационаре и снизить риск получения COVID-19. На нескольких этапах лапароскопической операции хирургический дым выпускается в операционную под давлением. Рекомендуется поддерживать внутрибрюшное давление на минимально возможном уровне и перед удалением троакаров максимально аспирировать CO¬2 [7–9] (табл. 1).

Длительность и частота попадания SARS-CoV-2 в мочу неизвестны [10]. Однако в недавно проведенном исследовании Ling et al. показали, что нуклеиновая кислота SARS-CoV-2 не сохраняется в моче длительное время [11]. Эти данные не подтверждают связь между попаданием мочи в операционную рану и передачей вируса. Однако, хотя не описано случаев передачи вируса через мочу, необходимо с осторожностью проводить забор мочи (для посева, анализа тест-полоской и других анализов), установку катетера и эндоскопические операции (трансуретральную резекцию (ТУР) предстательной железы, ТУР опухоли мочевого пузыря, стентирование мочеточника и т.д.). Поскольку утечки мочи неизбежны, необходимо сразу очищать поверхность с помощью абсорбента и проводить дезинфекцию хлорными растворами (5000–10000 мг/л) или другим дезинфицирующим средством (обратите внимание, что хлоргексидин неэффективен против COVID-19) [12]. При попадании мочи следует провести обработку в соответствии с местными рекомендациями. Аналогичным образом, в случае нежелательного контакта с мочой (то есть случайного воздействия) у кого-либо из медработников необходимо предпринять меры в соответствии с местными протоколами.

В настоящее время очевидно, что SARS-CoV-2 выделяется вместе со стулом у пациентов с COVID-19. По этой причине нельзя исключать передачу во время различных процедур (трансректальная биопсия предстательной железы, деривация мочи) [13]. Несмотря на то что не получено убедительных данных о распространении вируса через фекалии, предпочтительно минимизировать данный путь передачи.

Социальное дистанцирование играет важнейшую роль в борьбе против пандемии COVID-19. Нам необходимо избегать ненужных амбулаторных обращений, чтобы снизить вероятность передачи вируса. Более широкое использование телемедицины может стать важным способом оказания поддержки пациентам и ухаживающим лицам на период пандемии. Будет интересно посмотреть, будет ли телемедицина, вынужденно осваиваемая в настоящее время, включена в урологическую практику после окончания пандемии [14, 15] (табл. 1).

Хотя нельзя сказать, когда мы сможем выйти из острой фазы пандемии COVID-19 и вернуться на нормальный уровень оказания урологической помощи, нужно заранее планировать, как урологическое сообщество будет это делать.

Наиболее логичным будет использование вышеуказанных уровней приоритета. При этом необходимо будет посоветоваться с нашими коллегами по другим хирургическим специальностям, чтобы расставить приоритеты для всех хирургических пациентов, учитывая доступное время в операционной и ресурсы.

Несомненно, будут случаи, когда мы превысим оптимальное время ожидания хирургического лечения. Такие пациенты имеют риск ухудшения результатов или психологической нагрузки из-за откладывания операции, и им следует отдавать приоритет в длинных списках ожидания, с которыми мы, несомненно, столкнемся по окончании этого кризиса.

Заключение

Хотя ЕАУ представляет собой семью, включающую 19 000 членов, мы чувствуем огромную ответственность не только за них, но и за каждого уролога по всему миру, где бы он ни работал, учитывая, что наши рекомендации поддерживаются национальными урологическими сообществами из 72 стран. Семейный дух сейчас приобретает еще более важное значение, поскольку мы хорошо понимаем отчаяние, которое испытывают жители стран всего мира. Мы понимаем, что наши коллеги и друзья из Италии, Испании, Франции, Великобритании и других стран – членов Европейского союза и особенно из США сильно пострадали от пандемии, хотя в других странах наши друзья из Китая, Южной Кореи и Японии планируют частично возвращаться к нормальному образу жизни. Наши мысли с каждым из вас. Несмотря на крайне тяжелое время, основные opinion-лидеры нашей ассоциации собрались вместе, чтобы в кратчайшие сроки подготовить адаптированные рекомендации ЕАУ на время пандемии COVID-19, которые, мы надеемся, станут полезными для урологической практики и помогут урологам по всему миру, чтобы они смогли приложить максимальные усилия и справиться с кризисом нашего поколения.

Общие рекомендации для хирургических вмешательств
1. В зависимости от ресурсов и возможностей во время пандемии COVID мы рекомендуем проводить хирургическое лечение только в ситуациях с высоким приоритетом и при экстренных состояниях.
2. Когда определяете приоритетность операций, учитывайте не только оборудование, вместимость операционной, ПИТ, но также и запасы компонентов крови, нехватку лекарств.
3. Учитывайте, что даже если есть возможность для лечения, пациенты с низким приоритетом увеличивают риск передачи COVID между пациентами и персоналом.
4. Учитывайте, что хирургическое вмешательство вредно для бессимптомных пациентов, у которых впоследствии выявлен положительный результат теста на COVID [6].
5. Планируйте лечение пациентов со средним приоритетом, если есть возможность, но не во время вспышки COVID.
6. Учитывайте, что пожилые пациенты с сопутствующей патологией имеют риск тяжелого течения COVID и летального исхода. По этой причине необходимо тщательно соблюдать баланс, если в случаях с высоким приоритетом хирургическое лечение является единственной альтернативой.
7. При отсутствии свободных аппаратов ИВЛ для пациентов с COVID необходимо сортировать пациентов с высоким приоритетом, которым требуется пребывание в ПИТ, в соответствии с местными рекомендациями. Если их нет, сортировка проводится по возрасту и сопутствующим заболеваниям.
8. Следуйте местным рекомендациям по тестированию персонала и пациентов на COVID, если они имеются. Рекомендации могут отличаться в зависимости от больницы и страны, и вам необходимо с ними ознакомиться. Имейте в виду, что рекомендации могут измениться по мере поступления новой информации.
9. Следуйте местным рекомендациям по СИЗ, если они имеются; Общество американских гастроинтестинальных и эндоскопических хирургов (SAGES) рекомендует использовать полный набор СИЗ независимо от статуса пациента. Ознакомьтесь с их рекомендациями [16, 17].
10. Используйте полный набор СИЗ при лечении пациентов с положительным тестом на COVID в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Он включает двойные перчатки, халаты, защитные экраны и противовирусные маски [17, 18].
11. Интубацию и экстубацию предпочтительно проводить в помещениях с отрицательным давлением, если они имеются [19].
12. Во время операции в операционной должен находиться только непосредственно принимающий участие медперсонал.
13. Используйте минимально возможную мощность электрохирургической системы.
14. Не используйте или реже используйте монополярную коагуляцию, ультразвуковые диссекторы и современные биполярные устройства, поскольку они приводят к появлению частиц в виде аэрозолей.
15. Используйте, если это возможно, портативные устройства для монополярной диатермии с подключенным эвакуатором дыма.
16. Обрабатывайте раздельно хирургические инструменты от пациентов с положительным тестом или подозрением на COVID.

Общие рекомендации по проведению операций у COVID-19-положительных пациентов (эти меры также отчасти применимы для COVID-19-отрицательных пациентов)

1. Для таких случаев необходимо подготовить специально оборудованную операционную. При эндоурологических вмешательствах в специальной операционной должны быть мобильная флюороскопическая система с С-дугой и опытный персонал, обученный работе с ней.
2. Хирурги и операционная бригада (хирурги, анестезиологи, медсестры, медицинские техники, младший медперсонал/обслуживающий персонал больницы) должны быть полностью защищены от заражения COVID-19 и применять необходимые защитные устройства.
3. Все малоинвазивные операции должны выполняться опытными хирургами с минимальным количеством дополнительного медперсонала. Кроме того, в операционной не допускается присутствие внешних наблюдателей [7] (https://uroweb.org/wp-content/uploads/ERUS-guidelines-for- COVID-def.pdf).
4. На сегодняшний день не получено убедительных данных о наличии коронавируса в аэрозолях, выделяющихся во время малоинвазивных абдоминальных операций.
5. Во время лапароскопических операций необходимо использовать системы эвакуации дыма с активным режимом фильтрации, способные отфильтровывать аэрозольные частицы от углекислого газа [16].
6. Используйте инсуффляцию CO_2 в закрытой системе с фильтрацией аэрозольных частиц:
   a. не вставляйте 8-миллиметровый инструмент в 12-миллиметровый роботический троакар без редуктора;
   b. не вставляйте 5-миллиметровый инструмент в 12-миллиметровый роботический троакар даже с установленным редуктором;
   c. выключайте инсуффляцию CO_2 и удаляйте газ через фильтр перед извлечением препарата;
   d. в ряде случаев может потребоваться консультация с производителем инсуффлятора, используемого в больнице, чтобы убедиться, что выбраны правильные настройки для максимального эффекта фильтрации;
   e. полные рекомендации SAGES по этой теме, а также цитируемые литературные источники можно найти на сайте SAGES [16]. В журнале Annals of Surgery недавно опубликована статья, посвященная опыту малоинвазивных хирургов из Китая и Италии в условиях подтвержденной инфекции COVID-19 или при подозрении на нее [8].
7. Для (робот-ассистированных) лапароскопических и ретроперитонеоскопических операций рекомендуется использовать минимально допустимое внутрибрюшное давление с интеллектуальными интегрированными системами инсуффляции [7] (ERUS).
8. Рекомендуется использовать максимально низкую мощность электрокоагуляции, чтобы уменьшить образование хирургического дыма, особенно при лапароскопических операциях. При использовании электрокоагуляции во время осуществления доступа должна функционировать автоматическая система аспирации.
9. Эвакуация ирригационной жидкости во время эндоурологических операций (цистоскопия, ТУР опухоли мочевого пузыря, эндоскопические вмешательства по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы, уретероскопия, ретроградная интраренальная хирургия, перкутанная нефролитолапаксия) должна проводиться через закрытую систему.

Общие рекомендации по тестированию пациентов перед хирургическим лечением на период пандемии COVID-19

1. Пациенты с клиническими симптомами, включая фебрильную температуру и дыхательную недостаточность, и/или вернувшиеся из эндемичных регионов или контактировавшие с пациентами с COVID-19, должны пройти предоперационный тест на COVID-19. При экстренном состоянии рекомендуется относиться к ним как к инфицированным COVID-19, чтобы снизить риск заражения как других пациентов, так и медицинских работников.
2. Пациентам без каких-либо клинических симптомов, которые не посещали эндемичные регионы и не контактировали в течение последних двух недель с COVID-19-положительными пациентами, если есть возможность, рекомендуется сделать тест в течение 48 часов до операции в амбулаторных условиях. Вначале можно выполнить ПЦР-тест, а КТ органов грудной клетки проводить только больным с положительным ПЦР-тестом. Однако это может иметь серьезные логистические проблемы (пациенты должны повторно посещать больницу), и одновременное выполнение ПЦР-теста и КТ органов грудной клетки может быть более предпочтительным и целесообразным, в зависимости от местной ситуации. Основные причины для такого подхода:
   a. пациенты могут находиться в инкубационном периоде, и у них может развиться COVID-19 после операции, что подвергает их риску неблагоприятных результатов [6];
   b. пациенты могут быть бессимптомными носителями и переносчиками SARS-CoV-2 либо иметь слабовыраженные симптомы и подвергать риску работников больницы, особенно во время интубации и аэрозолизации;
   c. пациенты могут быть бессимптомными носителями и переносчиками SARS-CoV-2 либо иметь слабовыраженные симптомы и подвергать риску других госпитализированных пациентов, которые могут быть старше по возрасту, иметь сопутствующие заболевания и более высокий риск тяжелого течения COVID-19.
3. Рабочей группе известно, что в настоящее время правила сортировки могут отличаться в зависимости от региона или страны. Учитывая риск ложноотрицательных результатов теста и тот факт, что СИЗ должны использоваться для всех хирургических пациентов, повторное тестирование в послеоперационном периоде выглядит целесообразным.
4. Кроме того, мы настоятельно рекомендуем просить пациентов соблюдать общие указания по социальному дистанцированию, установленные правительством, поскольку это, вероятно, снизит риск заболевания COVID-19 до операции.

Общие рекомендации по проведению операций у COVID-19-положительных пациентов (эти меры также отчасти применимы для COVID-19-отрицательных пациентов)

1. Для таких случаев необходимо подготовить специально оборудованную операционную. При эндоурологических вмешательствах в специальной операционной должны быть мобильная флюороскопическая система с С-дугой и опытный персонал, обученный работе с ней.
2. Хирурги и операционная бригада (хирурги, анестезиологи, медсестры, медицинские техники, младший медперсонал/обслуживающий персонал больницы) должны быть полностью защищены от заражения COVID-19 и применять необходимые защитные устройства.
3. Все малоинвазивные операции должны выполняться опытными хирургами с минимальным количеством дополнительного медперсонала. Кроме того, в операционной не допускается присутствие внешних наблюдателей [7] (https://uroweb.org/wp-content/uploads/ERUS-guidelines-for- COVID-def.pdf).
4. На сегодняшний день не получено убедительных данных о наличии коронавируса в аэрозолях, выделяющихся во время малоинвазивных абдоминальных операций.
5. Во время лапароскопических операций необходимо использовать системы эвакуации дыма с активным режимом фильтрации, способные отфильтровывать аэрозольные частицы от углекислого газа [16].
6. Используйте инсуффляцию CO_2 в закрытой системе с фильтрацией аэрозольных частиц:
   a. не вставляйте 8-миллиметровый инструмент в 12-миллиметровый роботический троакар без редуктора;
   b. не вставляйте 5-миллиметровый инструмент в 12-миллиметровый роботический троакар даже с установленным редуктором;
   c. выключайте инсуффляцию CO_2 и удаляйте газ через фильтр перед извлечением препарата;
   d. в ряде случаев может потребоваться консультация с производителем инсуффлятора, используемого в больнице, чтобы убедиться, что выбраны правильные настройки для максимального эффекта фильтрации;
   e. полные рекомендации SAGES по этой теме, а также цитируемые литературные источники можно найти на сайте SAGES [16]. В журнале Annals of Surgery недавно опубликована статья, посвященная опыту малоинвазивных хирургов из Китая и Италии в условиях подтвержденной инфекции COVID-19 или при подозрении на нее [8].
7. Для (робот-ассистированных) лапароскопических и ретроперитонеоскопических операций рекомендуется использовать минимально допустимое внутрибрюшное давление с интеллектуальными интегрированными системами инсуффляции [7] (ERUS).
8. Рекомендуется использовать максимально низкую мощность электрокоагуляции, чтобы уменьшить образование хирургического дыма, особенно при лапароскопических операциях. При использовании электрокоагуляции во время осуществления доступа должна функционировать автоматическая система аспирации.
9. Эвакуация ирригационной жидкости во время эндоурологических операций (цистоскопия, ТУР опухоли мочевого пузыря, эндоскопические вмешательства по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы, уретероскопия, ретроградная интраренальная хирургия, перкутанная нефролитолапаксия) должна проводиться через закрытую систему.

Общие рекомендации по тестированию пациентов перед хирургическим лечением на период пандемии COVID-19

1. Пациенты с клиническими симптомами, включая фебрильную температуру и дыхательную недостаточность, и/или вернувшиеся из эндемичных регионов или контактировавшие с пациентами с COVID-19, должны пройти предоперационный тест на COVID-19. При экстренном состоянии рекомендуется относиться к ним как к инфицированным COVID-19, чтобы снизить риск заражения как других пациентов, так и медицинских работников.
2. Пациентам без каких-либо клинических симптомов, которые не посещали эндемичные регионы и не контактировали в течение последних двух недель с COVID-19-положительными пациентами, если есть возможность, рекомендуется сделать тест в течение 48 часов до операции в амбулаторных условиях. Вначале можно выполнить ПЦР-тест, а КТ органов грудной клетки проводить только больным с положительным ПЦР-тестом. Однако это может иметь серьезные логистические проблемы (пациенты должны повторно посещать больницу), и одновременное выполнение ПЦР-теста и КТ органов грудной клетки может быть более предпочтительным и целесообразным, в зависимости от местной ситуации. Основные причины для такого подхода:
   a. пациенты могут находиться в инкубационном периоде, и у них может развиться COVID-19 после операции, что подвергает их риску неблагоприятных результатов [6];
   b. пациенты могут быть бессимптомными носителями и переносчиками SARS-CoV-2 либо иметь слабовыраженные симптомы и подвергать риску работников больницы, особенно во время интубации и аэрозолизации;
   c. пациенты могут быть бессимптомными носителями и переносчиками SARS-CoV-2 либо иметь слабовыраженные симптомы и подвергать риску других госпитализированных пациентов, которые могут быть старше по возрасту, иметь сопутствующие заболевания и более высокий риск тяжелого течения COVID-19.
3. Рабочей группе известно, что в настоящее время правила сортировки могут отличаться в зависимости от региона или страны. Учитывая риск ложноотрицательных результатов теста и тот факт, что СИЗ должны использоваться для всех хирургических пациентов, повторное тестирование в послеоперационном периоде выглядит целесообразным.
4. Кроме того, мы настоятельно рекомендуем просить пациентов соблюдать общие указания по социальному дистанцированию, установленные правительством, поскольку это, вероятно, снизит риск заболевания COVID-19 до операции.

Общие рекомендации по другим аспектам помощи, кроме хирургического лечения
1. ТЕЛЕМЕДИЦИНА. 2. Пациентам с возможной или подтвержденной инфекцией COVID-19 необходимо проводить лечение в соответствии с местными, национальными рекомендациями и требованиями ВОЗ [18]. В этом случае требуется осуществление полного и строгого контроля над путями распространения инфекции [20]. 3. Сеть экспертных центров высокого уровня на региональном, национальном и даже международном уровне должна гарантировать необходимую преемственность онкологической помощи, обеспечивая доступность коек для госпитализации и своевременное лечение новых пациентов. 4. Для оптимального оказания помощи рекомендуются удаленные консультации и многопрофильные команды. 5. Перед проведением высокодозной химиотерапии необходимо выполнить тест на SARS-CoV-2. 6. Проинструктируйте пациентов в онлайн-режиме, как получить доступ к плановой медицинской помощи, например, для лечения хронических заболеваний, с целью уменьшения количества посещений больниц. 7. Рекомендуйте пациентам активно пользоваться цифровыми устройствами связи во избежание контактов с другими людьми и снижения риска перекрестного инфицирования.
*** Ограничение ответственности: рекомендации ЕАУ на время пандемии COVID-19 направлены на поддержку систем здравоохранения, находящихся под серьезным давлением во время пандемии, но при этом необходимо учитывать локальную ситуацию с пандемией и ограничения в клинической и хирургической деятельности в соответствии с местными директивами и рекомендациями.**

Рекомендации ЕАУ на время пандемии COVID-19 разделены по разделам:

Дополнительная таблица 1	Рекомендации рабочей группы ЕАУ по неинвазивному раку мочевого пузыря на время пандемии COVID
Дополнительная таблица 2	Рекомендации рабочей группы ЕАУ по раку верхних мочевыводящих путей на время пандемии COVID
Дополнительная таблица 3	Рекомендации рабочей группы ЕАУ по инвазивному раку мочевого пузыря на время пандемии COVID
Дополнительная таблица 4	Рекомендации рабочей группы ЕАУ по раку предстательной железы на время пандемии COVID
Дополнительная таблица 5	Рекомендации рабочей группы ЕАУ по почечно-клеточному раку на время пандемии COVID
Дополнительная таблица 6	Рекомендации рабочей группы ЕАУ по раку яичка на время пандемии COVID
Дополнительная таблица 7	Рекомендации рабочей группы ЕАУ по раку полового члена на время пандемии COVID
Дополнительная таблица 8	Рекомендации рабочей группы ЕАУ по ненейрогенным симптомам нарушенного мочеиспускания у мужчин на время пандемии COVID
Дополнительная таблица 9	Рекомендации рабочей группы ЕАУ по недержанию мочи на время пандемии COVID
Дополнительная таблица 10	Рекомендации рабочей группы ЕАУ по нейроурологии на время пандемии COVID
Дополнительная таблица 11	Рекомендации рабочей группы ЕАУ по трансплантации почки на время пандемии COVID
Дополнительная таблица 12	Рекомендации рабочей группы ЕАУ по мочекаменной болезни на время пандемии COVID
Дополнительная таблица 13	Рекомендации рабочей группы ЕАУ по инфекциям в урологии на время пандемии COVID
Дополнительная таблица 14	Рекомендации рабочей группы ЕАУ по сексуальному и репродуктивному здоровью на время пандемии COVID
Дополнительная таблица 15	Рекомендации рабочей группы ЕАУ по детской урологии на время пандемии COVID
Дополнительная таблица 16	Рекомендации рабочей группы ЕАУ по хронической тазовой боли на время пандемии COVID
Дополнительная таблица 17	Рекомендации рабочей группы ЕАУ по травме в урологии на время пандемии COVID

Дополнительная таблица 1. Рекомендации рабочей группы ЕАУ по неинвазивному раку мочевого пузыря на время пандемии COVID

Диагностика				
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
Определение	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния (прогрессированию, развитию метастазов)	Низкая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов) при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов, осложнений, связанных с анемией) и смерти (связанной с опухолью) при отсрочке > 6 недель	Состояние, угрожающее жизни, или болевой синдром, требующий приема опиатов
Уровень доказательности	1	3	3	3
Рекомендация в условиях COVID	Отложить на 6 месяцев	Диагностика в течение 3 месяцев	Диагностика в течение < 6 недель	Диагностика в течение < 24 часов
			• УЗИ и КТ-урография пациентам с макрогематурией • Цистоскопия пациентам с макрогематурией без отхождения сгустков (в случае неубедительных данных УЗИ или КТ-урографии необходимо сразу выполнять ТУР)	• ТУР пациентам с макрогематурией с отхождением сгустков, требующей установки уретрального катетера
Лечение				
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
Определение	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния (прогрессированию, развитию метастазов)	Низкая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов) при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов, осложнений, связанных с анемией) и смерти (связанной с опухолью) при отсрочке > 6 недель	• Состояние, угрожающее жизни, или болевой синдром, требующий приема опиатов
Уровень доказательности	3	3	3	3
Рекомендация в условиях COVID	Отложить на 6 месяцев	Провести лечение в течение 3 месяцев	Провести лечение в течение < 6 недель	Лечение в течение < 24 часов
Трансуретральная резекция мочевого пузыря и повторная резекция	• ТУР пациентам с рецидивом небольшой папиллярной опухоли (< 1 см) и опухолью стадии Ta/1 низкой степени злокачественности в анамнезе* • Повторная ТУР пациентам с визуально полной первичной резекцией при раке стадии T1 и наличии детрузора в препарате**	ТУР пациентам с первичной опухолью или рецидивом папиллярной опухоли размером > 1 см, без макрогематурии или НИРМП высокой степени злокачественности в анамнезе	• ТУР пациентам с опухолью мочевого пузыря и периодической макрогематурией или НИРМП высокой степени злокачественности в анамнезе • Повторная ТУР пациентам с визуально неполной первичной резекцией и крупной или множественными опухолями стадии T1 высокой степени злокачественности при отсутствии детрузора в препарате	• ТУР пациентам с макрогематурией и тампонадой мочевого пузыря, требующей катетеризации

Внутрипузырная терапия	• Ранняя послеоперационная внутрипузырная ХТ при предположительно опухолях низкого и промежуточного риска*** • Внутрипузырная БЦЖ-терапия или химиотерапия при НИРМП промежуточного риска***		Пациентам с НИРМП высокого риска показана внутрипузырная БЦЖ-терапия с поддерживающим курсом в течение года	
Радикальная цистэктомия		• Пациентам с НИРМП наивысшего риска показана ранняя радикальная цистэктомия • При неэффективности или отсутствии ответа на БЦЖ-терапию показана ранняя радикальная цистэктомия		
* Можно наблюдать или выполнить фульгурацию в амбулаторных условиях. ** Можно отложить после проведения БЦЖ-терапии. *** Можно отказаться.				
Наблюдение				
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
Определение	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния (прогрессированию, развитию метастазов, потере функции почек)	Низкая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов, потери функции почек) при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов, осложнений, связанных с анемией) и смерти (связанной с опухолью) при отсрочке > 6 недель	Состояние, угрожающее жизни, или болевой синдром, требующий приема опиатов
Уровень доказательности	3	3	3	3
Рекомендация в условиях COVID	Отложить на 6 месяцев	Повторная оценка в течение 3 месяцев	Повторная оценка в течение < 6 недель	Наблюдение в течение < 24 часов
	• Контрольная цистоскопия пациентам с НИРМП низкого или промежуточного риска без макрогематурии в анамнезе • Визуализация ВМП у пациентов с НИРМП высокого риска в анамнезе	Контрольная цистоскопия пациентам с НИРМП высокого риска, но без макрогематурии в анамнезе	Контрольная цистоскопия пациентам с НИРМП и периодической макрогематурией	Контрольная цистоскопия или ТУР пациентам с макрогематурией с отхождением сгустков

Дополнительная таблица 2. Рекомендации рабочей группы ЕАУ по раку верхних мочевыводящих путей на время пандемии COVID

Диагностика				
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
Определение	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния (прогрессированию, развитию метастазов)	Низкая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов) при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов, осложнений, связанных с анемией) и смерти (связанной с опухолью) при отсрочке > 6 недель	Состояние, угрожающее жизни, или болевой синдром, требующий приема опиатов
Уровень доказательности	3	1	1	3
Рекомендация в условиях COVID	Отложить на 6 месяцев	Диагностика в течение 3 месяцев	Диагностика в течение < 6 недель	Диагностика в течение < 24 часов
		• При подтверждении переходно-клеточного рака ВМП показана уретроцистоскопия для исключения опухоли мочевого пузыря** • Диагностическая уретероскопия с биопсией показаны в случае, если для стратификации риска опухоли недостаточно методов визуализации и цитологического исследования*	• Выполнить КТ-урографию • Рассмотреть отказ от диагностической уретероскопии при убедительных данных, свидетельствующих о переходно-клеточном раке ВМП высокого риска***	Выполнить КТ-урографию пациентам с макрогематурией с тампонадой мочевого пузыря и снижением уровня гемоглобина
* Стратификация риска проводится по результатам методов визуализации и цитологического исследования. ** Можно отложить до послеоперационного периода. *** Критерии ВМП низкого и высокого риска представлены в расширенном тексте рекомендаций.				
Лечение				
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
Определение	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния (прогрессированию, развитию метастазов)	Низкая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов) при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов, осложнений, связанных с анемией) и смерти (связанной с опухолью) при отсрочке > 6 недель	• Состояние, угрожающее жизни, или болевой синдром, требующий приема опиатов
Уровень доказательности	1	3	3	3
Рекомендация в условиях COVID	Отложить на 6 месяцев	Провести лечение в течение 3 месяцев	Провести лечение в течение < 6 недель	Лечение в течение < 24 часов

	• Периоперационная ХТ показана пациентам с инвазивным раком ВМП* • Послеоперационная внутрипузырная инстилляция позволяет снизить риск внутрипузырного рецидива**	При опухолях низкого риска в качестве метода выбора показано органосохраняющее лечение*** При метастатическом раке: • показана комбинированная ХТ на основе цисплатина, например, GC, MVAC, предпочтительно с Г-КСФ, высокодозная MVAC с Г-КСФ или PCG**** • первая линия терапии для пациентов с противопоказаниями к цисплатину***** • в зависимости от экспрессии PD-L1 показаны ингибиторы иммунных контрольных точек, например пембролизумаб или атезолизумаб	Радикальная нефруретерэктомия показана пациентам с неметастатическим раком ВМП высокого риска****** • При инвазивном раке ВМП показана лимфодиссекция по анатомическому шаблону • Необходимо полностью удалять устье мочеточника с участком стенки мочевого пузыря • Пациентам с единственной почкой и/или нарушением функции почек показано органосохраняющее лечение, если оно не нарушает онкологические результаты. Выбор тактики лечения проводится на индивидуальной основе, с активным участием пациента	• Пациентам с операбельным местнораспространенным инвазивным раком ВМП и клиническими проявлениями (например, гематурией с отхождением сгустков) показана паллиативная нефруретерэктомия******* Метастатическая болезнь: • некупируемая боль • компрессия спинного мозга • метастазы в головной мозг и другие признаки неврологического дефицита

* Необходимо обсуждать периоперационную химиотерапию, учитывая потенциальный риск тяжелого течения COVID-19 на фоне нейтропении.
** В зависимости от местных условий и нагрузки на систему здравоохранения можно не выполнять (в этом случае показана цистоскопия через 3–4 месяца). Отсрочка более чем на 6 недель нецелесообразна.
*** Можно временно отложить (до 3 месяцев).
**** Выбор комбинированной химиотерапии по схеме «цисплатин–гемцитабин + Г-КСФ» (вместо MVAC).
***** В настоящее время влияние ингибиторов иммунных контрольных точек на течение COVID-19 неизвестно. Если есть возможность, необходимо отложить лечение на несколько недель.
****** Критерии ВМП низкого и высокого риска представлены в расширенном тексте рекомендаций.
******* Приоритет зависит от типа симптомов, по поводу которых требуется паллиативное лечение (в случае болевого синдрома предпочтительно нехирургическое лечение).

Наблюдение

Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
Определение	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния (прогрессированию, развитию метастазов, потере функции почек)	Низкая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов, потери функции почек) при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов, осложнений, связанных с анемией) и смерти (связанной с опухолью) при отсрочке > 6 недель	• Состояние, угрожающее жизни, или болевой синдром, требующий приема опиатов
Уровень доказательности	3	3	3	3
Рекомендация в условиях COVID	Отложить на 6 месяцев	Отложить на 3 месяца	Наблюдение < 6 недель	Наблюдение в течение < 24 часов

	После радикальной нефруретерэктомии: цистоскопия и цитологическое исследование мочи через 6 месяцев	• После органосохраняющего лечения при опухолях низкого риска: цистоскопия, КТ-урография и уретероскопия через 3 месяца • После радикальной нефруретерэктомии: КТ-урография и КТ органов грудной клетки через 3 месяца • После органосохраняющего лечения при опухолях высокого риска: цистоскопия, цитологическое исследование, КТ-урография, КТ органов грудной клетки и уретероскопия через 3 месяца	Любой пациент с раком ВМП, получающий системную терапию. Наблюдение включает КТ-урографию, цистоскопию и цитологическое исследование	Контроль купирования болевого синдрома, компрессии спинного мозга и гематурии

Дополнительная таблица 3. Рекомендации рабочей группы ЕАУ по инвазивному раку мочевого пузыря на время пандемии COVID

Диагностика				
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
Определение	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния (прогрессированию, развитию метастазов)	Низкая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов) при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов, осложнений, связанных с анемией) и смерти (связанной с опухолью) при отсрочке > 6 недель	Состояние, угрожающее жизни, или болевой синдром, требующий приема опиатов
Уровень доказательности	3	3	3	3
Рекомендация в условиях COVID	Отложить на 6 месяцев	Диагностика в течение 3 месяцев	Диагностика в течение < 6 недель	Диагностика в течение < 24 часов
Стадирование/ визуализация			Пациентам с ИРМП не рекомендуется откладывать стадирование, например, КТ органов грудной клетки/ брюшной полости/ малого таза	
Лечение				
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
Определение	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния (прогрессированию, развитию метастазов)	Низкая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов) при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов, осложнений, связанных с анемией) и смерти (связанной с опухолью) при отсрочке > 6 недель	Состояние, угрожающее жизни, или болевой синдром, требующий приема опиатов

Уровень доказательности	3	3	3	3
Рекомендация в условиях COVID	Отложить на 6 месяцев	Провести лечение в течение 3 месяцев	Провести лечение в течение < 6 недель	Лечение в течение < 24 часов
Трансуретральная резекция мочевого пузыря			При подозрении на инвазивную опухоль (по данным методов при визуализации) показана ТУР	
Цистэктомия при инвазивном РМП Паллиативная цистэктомия		• Радикальная цистэктомия показана при РМП стадии T2-T4aN0M0 • Если планируется цистэктомия, деривация мочи или методики с сохранением половых функций должны выполняться по стандартным показаниям • Отдельным пациентам с РМП стадии T2N0M0 показана мультимодальная стратегия сохранения мочевого пузыря	Рассмотреть альтернативные варианты, например ЛТ ± ХТ	При некупируемой гематурии с анемией показана ЛТ ± ХТ
Неоадъювантная химиотерапия	• При очаговом РМП стадии T2/T3N0M0 можно не проводить неоадъювантную ХТ • Необходимо взвешивать ограниченную эффективность неоадъювантной ХТ при РМП стадии T2 с рисками, особенно у пациентов с короткой ожидаемой продолжительностью жизни и при наличии сопутствующей патологии (со стороны легких и сердца) • Отложить включение пациентов в исследования неоадъювантной ХТ (ПРЕДЛАГАТЬ ТОЛЬКО БОЛЬНЫМ БЕЗ ПРОТИВОПОКАЗАНИЙ К ЦИСПЛАТИНУ)		Пока пациенты с РМП стадии T3/T4N0M0 находятся в листе ожидания, необходимо определить риск (ПРЕДЛАГАТЬ ТОЛЬКО БОЛЬНЫМ БЕЗ ПРОТИВОПОКАЗАНИЙ К ЦИСПЛАТИНУ)	
Адъювантная ХТ			Адъювантная ХТ на основе цисплатина показана пациентам с РМП стадии pT3/4 и/или pN+, если не проводилась неоадъювантная ХТ	

Химиолучевая терапия		• Химиолучевая терапия показана для уменьшения размеров опухоли при неоперабельном местнораспространенном РМП • Пациентам с клинической стадией T4 или N+ (регионарные лимфоузлы) можно выполнить радикальную химиолучевую терапию, учитывая, что она имеет больше паллиативный характер		
Поддерживающая терапия				Острая почечная недостаточность при местнораспространенном РМП: установка нефростомы в амбулаторных условиях. Кровотечение с нестабильной гемодинамикой: показана эмболизация или ЛТ с гемостатической целью
Метастатическая болезнь: первая линия терапии		• В каждом случае необходимо оценить соотношение риска и пользы. В ряде случаев при бессимптомном РМП с небольшим размером метастазов можно отложить лечение на 8–12 недель, с динамическим клиническим наблюдением • Показана комбинированная ХТ на основе цисплатина, например GC, MVAC, предпочтительно с Г-КСФ, высокодозная MVAC с Г-КСФ или PCG • В зависимости от экспрессии PD-L1 показаны ингибиторы иммунных контрольных точек, например пембролизумаб или атезолизумаб	• При метастатическом РМП с клиническими проявлениями польза от лечения, вероятно, превышает риски. Следует рассмотреть поддерживающую терапию, например Г-КСФ • Показана комбинированная ХТ на основе цисплатина, например GC, MVAC, предпочтительно с Г-КСФ, высокодозная MVAC с Г-КСФ или PCG • В зависимости от экспрессии PD-L1 показаны ингибиторы иммунных контрольных точек, например пембролизумаб или атезолизумаб	
Метастатическая болезнь: вторая линия терапии		Ингибиторы иммунных контрольных точек, например пембролизумаб, показаны пациентам с метастатическим РМП, прогрессирующим на фоне или после комбинированной ХТ на основе цисплатина. В качестве альтернативы можно включить пациента в клиническое исследование		
Послеоперационная ХТ Хирургическое лечение после частичного или полного ответа		При ограниченной работе операционной хирургическое лечение показано только пациентам с хорошим ответом на ХТ, при наличии не более двух очагов, без очагов неблагоприятной локализации		

Наблюдение				
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
Определение	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния (прогрессированию, развитию метастазов, потере функции почек)	Низкая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов, потери функции почек) при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов, осложнений, связанных с анемией) и смерти (связанной с опухолью) при отсрочке > 6 недель	Состояние, угрожающее жизни, или болевой синдром, требующий приема опиатов
Уровень доказательности	3	3	3	3
Рекомендация в условиях COVID	Отложить на 6 месяцев	Повторная оценка в течение 3 месяцев	Повторная оценка в течение < 6 недель	Повторная оценка в течение < 24 часов
Рутинное обследование после цистэктомии	Расширить интервалы между обследованиями до 6 месяцев			

Дополнительная таблица 4. Рекомендации рабочей группы ЕАУ по раку предстательной железы на время пандемии COVID

Скрининг и раннее выявление				
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния (прогрессированию, развитию метастазов)	Низкая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов) при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов) и смерти (связанной с опухолью) при отсрочке > 6 недель	Состояние, угрожающее жизни, или болевой синдром, требующий приема опиатов
Уровень доказательности				
Рекомендации в условиях COVID	Отложить на 6 месяцев	Диагностика в течение 3 месяцев	Диагностика в течение < 6 недель	Диагностика в течение < 24 часов
	Отложить до окончания пандемии (по крайней мере, пока сохраняются ограничения)			
Диагностика^				
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния (прогрессированию, развитию метастазов)	Низкая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов) при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов) и смерти (связанной с опухолью) при отсрочке > 6 недель	Состояние, угрожающее жизни, или болевой синдром, требующий приема опиатов
Уровень доказательности	1	3	3	3

	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния (прогрессированию, развитию метастазов)	Низкая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов) при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов) и смерти (связанной с опухолью) при отсрочке > 6 недель	Состояние, угрожающее жизни, или болевой синдром, требующий приема опиатов
Уровень доказательности	1	3	3	3
Рекомендация в условиях COVID	Отложить на 6 месяцев	Диагностика в течение 3 месяцев	Диагностика в течение < 6 недель	Диагностика в течение < 24 часов
Отсутствие изменений при ПРИ, уровень ПСА < 10 нг/мл	мпМРТ перед биопсией, если есть возможность, далее биопсия. Если нет, отложить биопсию до окончания пандемии COVID			
Изменения при ПРИ или уровень ПСА ≥ 10 нг/мл	мпМРТ перед биопсией, если есть возможность	Биопсия без МРТ	Биопсия без МРТ при местнораспространенном РПЖ или выраженных симптомах	
Симптомы метастазов			• Стадирование по КТ и/или остеосцинтиграфии	
			• Назначить ГТ при рентгенологических признаках метастатического РПЖ • Биопсию можно отложить	
Угроза компрессии спинного мозга				Немедленное лечение, если диагноз установлен на основании уровня ПСА и методов визуализации*

^ Решение о необходимости проведения диагностики или стадирования зависит от доступности методов лечения и ожидаемой продолжительности жизни. Следует отказываться от методов диагностики, результаты которых не повлияют на тактику лечения. Во время пандемии следует взвешивать необходимость дополнительного обследования с повышенным риском для пациента при обращении в больницу.
* В зависимости от локальной ситуации необходимо обсудить хирургическую декомпрессию (по показаниям) или предварительную ДЛТ в комбинации с системной терапией.

Лечение локализованного РПЖ: низкий риск

Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния (прогрессированию, развитию метастазов)	Низкая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов) при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов) и смерти (связанной с опухолью) при отсрочке > 6 недель	Состояние, угрожающее жизни, или болевой синдром, требующий приема опиатов
Уровень доказательности	3			

Рекомендация в условиях COVID	Отложить на 6 месяцев	Провести лечение в течение 3 месяцев	Провести лечение в течение < 6 недель	Лечение в течение < 24 часов
Активное наблюдение	• Отложить повторную биопсию и ПРИ • Отложить анализ уровня ПСА на период до 6 месяцев			
Активное лечение	• Отложить и рекомендовать провести лечение по окончании 6–12 месяцев			
Лечение локализованного РПЖ: промежуточный риск				
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния (прогрессированию, развитию метастазов)	Низкая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов) при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов) и смерти (связанной с опухолью) при отсрочке > 6 недель	Состояние, угрожающее жизни, или болевой синдром, требующий приема опиатов
Уровень доказательности		3		
Рекомендация в условиях COVID	Отложить на 6 месяцев	Провести лечение в течение 3 месяцев	Провести лечение в течение < 6 недель	Лечение в течение < 24 часов
Активное наблюдение(G3+4)		ПРИ и повторная биопсия, когда появится возможность в медицинском учреждении		
РПЭ		• Можно отложить до окончания пандемии • Неоадъювантная ГТ не показана		
ДЛТ		• Показано умеренное гипо-фракционирование (20 × 3 Гр) с неоадъювантной ГТ, которую можно продлить на период до 6 месяцев • Следует избегать инвазивных процедур, например введения фидуциальных маркеров и/или ректальных расширителей		
Брахитерапи	Отложить или рассмотреть альтернативные методы лечения (инвазивные методы связаны с более высоким риском передачи COVID-19)			

Лечение локализованного РПЖ: высокий риск				
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния (прогрессированию, развитию метастазов)	Низкая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов) при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов) и смерти (связанной с опухолью) при отсрочке > 6 недель	Состояние, угрожающее жизни, или болевой синдром, требующий приема опиатов
Уровень доказательности			2	
Рекомендация в условиях COVID	Отложить на 6 месяцев	Провести лечение в течение 3 месяцев	Провести лечение в течение < 6 недель	Лечение в течение < 24 часов
РПЭ		Отложить до завершения пандемии. Если пациент тревожно настроен, рассмотреть ГТ + ДЛТ		
ДЛТ		• Показана ранняя неоадъювантная ГТ на период до 6 месяцев, с последующей ДЛТ и длительным курсом ГТ • Не использовать фидуциальные маркеры или ректальные расширители		
Лечение местнораспространенного РПЖ (включая стадию cN1)				
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния (прогрессированию, развитию метастазов)	Низкая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов) при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов) и смерти (связанной с опухолью) при отсрочке > 6 недель	Состояние, угрожающее жизни, или болевой синдром, требующий приема опиатов
Уровень доказательности			2	
Рекомендация в условиях COVID	Отложить на 6 месяцев	Провести лечение в течение 3 месяцев	Провести лечение в течение < 6 недель	Лечение в течение < 24 часов
РПЭ			• Неоадъювантная ГТ для отсрочки РПЭ не показана • В качестве альтернативы РПЭ можно рассмотреть длительную ГТ + ДЛТ	
ДЛТ			• Ранняя неоадъювантная ГТ при наличии симптомов, с последующей ДЛТ через 6–12 месяцев • Следует избегать инвазивных процедур, например введения фидуциальных маркеров и/или ректальных расширителей	

Наблюдение после радикального лечения^				
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния (прогрессированию, развитию метастазов)	Низкая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов) при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов) и смерти (связанной с опухолью) при отсрочке > 6 недель	Состояние, угрожающее жизни, или болевой синдром, требующий приема опиатов
Уровень доказательности	3	3		
Рекомендация в условиях COVID	Отложить на 6 месяцев	Провести лечение в течение 3 месяцев	Провести лечение в течение < 6 недель	Лечение в течение < 24 часов
Сохранение определяемого уровня ПСА	Отложить ПЭТ до окончания пандемии	Если лечение необходимо, показана ГТ. Следует отложить дальнейшее обследование и возможную ДЛТ		
Биохимический рецидив после местного лечения	При биохимическом рецидиве отложить визуализацию до завершения пандемии	• После РПЭ: пациентам с высоким риском биохимического рецидива по критериям ЕАУ показана спасительная ДЛТ, если она доступна. Если нет, после окончания пандемии рассмотреть показания к ГТ в комбинации с ДЛТ • После ДЛТ: если требуется спасительная терапия, при времени удвоения ПСА < 12 месяцев вначале показана ГТ		
^ Во время пандемии необходимо максимально предлагать телемедицину. Ее следует рассматривать в качестве стандарта при условии, что у пациента нет необъяснимых осложнений лечения. Обследование в клинике необходимо проводить только при очевидной необходимости. Следует отложить на несколько месяцев физикальное исследование и использовать телемедицину для опроса.				
Лечение метастатического гормон-чувствительного рака предстательной железы				
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния (прогрессированию, развитию метастазов)	Низкая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов) при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов) и смерти (связанной с опухолью) при отсрочке > 6 недель	Состояние, угрожающее жизни, или болевой синдром, требующий приема опиатов
Уровень доказательности	3		2	
Рекомендация в условиях COVID	Отложить на 6 месяцев	Провести лечение в течение 3 месяцев	Провести лечение в течение < 6 недель	Лечение в течение < 24 часов

	При низком объеме метастазов, когда планируется ГТ + ДЛТ, необходимо отложить ДЛТ до момента, когда пандемия не будет представлять серьезной угрозы		Ранняя системная терапия* показана пациентам с РПЖ стадии М1 (в алфавитном порядке: абиратерона ацетат + преднизон, или апалутамид, или энзалутамид)	
* Стандартом оказания помощи является ГТ в комбинации со следующими препаратами (в алфавитном порядке): абиратерона ацетат + преднизон, или апалутамид, или доцетаксел, или энзалутамид. * ГТ в комбинации с доцетакселом не является оптимальным вариантом из-за риска нейтропении и частых обращений в больницу во время пандемии – можно рассмотреть назначение абиратерона ацетата + преднизон 5 мг (прием стероидов).				
Лечение метастатического кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы^				
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния (прогрессированию, развитию метастазов)	Низкая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов) при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов) и смерти (связанной с опухолью) при отсрочке > 6 недель	Состояние, угрожающее жизни, или болевой синдром, требующий приема опиатов
Уровень доказательности			2	
Рекомендация в условиях COVID	Отложить на 6 месяцев	Провести лечение в течение 3 месяцев	Провести лечение в течение < 6 недель	Лечение в течение < 24 часов
Первая линия			Пациентам с метастатическим КРРПЖ показаны препараты, увеличивающие общую выживаемость. Терапия первой линии зависит от общего состояния, симптомов, сопутствующей патологии, локализации и распространенности метастазов, предпочтений пациента, ранее проводимого лечения гормон-чувствительного РПЖ, а также медицинских ресурсов и специфических рисков во время пандемии COVID-19*	
* Если есть возможность, не рекомендуется проводить ХТ. При абсолютных показаниях: доцетаксел 75 мг/м^2 1 раз в 3 недели в комбинации с Г-КСФ для сокращения количества обращений в клинику или 50 мг/м^2 1 раз в 2 недели. Кабазитаксел в дозе 20 мг/м2 в комбинации с Г-КСФ необходимо назначать только при отсутствии других вариантов лечения. Sipuleucel T не рекомендуется (требуются медицинские ресурсы). Можно рассмотреть абиратерона ацетат + преднизон 10 мг (прием стероидов).				

Дополнительная таблица 5. Рекомендации рабочей группы ЕАУ по почечно-клеточному раку на время пандемии COVID

Диагностика				
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
Определение	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния (прогрессированию, развитию метастазов, потере функции почек)	Низкая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов, потери функции почек) при отсрочке на 3 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов) и смерти (связанной с опухолью) при отсрочке > 6 недель	Состояние, угрожающее жизни, или болевой синдром, требующий приема опиатов
Уровень доказательности	1	3	3	3
Рекомендация в условиях COVID	Отложить на 6 месяцев	Диагностика в течение 3 месяцев	Диагностика в течение < 6 недель	Диагностика в течение < 24 часов
	• Поперечно-срезовые методы визуализации с целью диагностики и стадирования при всех образованиях почки размером < 4 см, выявленных на УЗИ • Биопсия всех образований почки стадии cT1aN0M0 (небольшие опухоли размером < 4 см) • Поперечно-срезовые методы визуализации при всех сложных кистах, вне зависимости от размера по УЗИ	Поперечно-срезовые методы визуализации с целью диагностики и стадирования при всех образованиях почки размером от 4 до 7 см, выявленных на УЗИ	• Стадирование местнораспространенного ПКР или подозрение на мПКР • Биопсия образования почки для определения подтипа с целью проведения системной терапии мПКР группы промежуточного и плохого прогноза IMDC • Адекватные поперечно-срезовые методы визуализации для оценки уровня опухолевого тромба при подозрении на местнораспространенный ПКР с тромбом в нижней полой вене$	• Макрогематурия с отхождением сгустков • Подозрение на кишечную непроходимость у пациентов с образованием почки в анамнезе • Некупируемая боль у пациентов с образованием почки в анамнезе • Компрессия спинного мозга у пациентов с образованием почки в анамнезе
* Некоторым пациентам с ПКР 80 лет и более. Им может потребоваться лечение в ПИТ, учитывая общее состояние и сопутствующую патологию. В случае нехватки ресурсов следует отдавать предпочтение более молодым пациентам, которым не требуется пребывание в ПИТ. Кроме того, пожилой возраст и плохое состояние здоровья являются факторами риска для внебольничной и госпитальной инфекции COVID-19. $ Некоторым пациентам с тромбами в нижней полой вене (уровень 3–4 по классификации Novick) может потребоваться аппарат искусственного кровообращения и лечение в ПИТ. В случае нехватки ресурсов следует отдавать предпочтение пациентам, которым не требуется пребывание в ПИТ.				
Лечение локализованного, местнораспространенного, но не метастатического почечно-клеточного рака				
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
Определение	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния (прогрессированию, развитию метастазов, потере функции почек)	Низкая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов, потери функции почек) при отсрочке на 3 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов) и смерти (связанной с опухолью) при отсрочке > 6 недель	Состояние, угрожающее жизни, или болевой синдром, требующий приема опиатов
Уровень доказательности	1	3	3	3

Рекомендация в условиях COVID	Отложить на 6 месяцев	Провести лечение в течение 3 месяцев	Провести лечение в течение < 6 недель	Лечение в течение < 24 часов
	• Все образования стадии cT1acN0cM0 (небольшие опухоли размером < 4 см) • Кисты класса III по Bosniak, вне зависимости от размера[1] • Лечение ангиомиолипом (эмболизация, абляция) размером > 4 см[2, 3] • Участие в исследованиях по неоадъювантной или адъювантной терапии	Все опухоли стадии cT1b-cT2a cN0 cM0 без клинических проявлений*	• Клинически местно-распространенный ПКР, стадия cT2b-4, cN0-cN1 cM0* • Местнораспростра-ненный ПКР с тромбом в нижней полой вене; уровень тромба по классификации Novick 1–4$ • Или другие стадии, при наличии симптомов	Активное симптоматическое кровотечение из-за опухоли почки: • вначале попробовать эмболизацию • при неэффективности или недоступности показано хирургическое лечение

* Некоторым пациентам с ПКР 80 лет и более. Им может потребоваться лечение в ПИТ в зависимости от общей слабости и сопутствующей патологии. В случае нехватки ресурсов следует отдавать предпочтение более молодым пациентам, которым не требуется пребывание в ПИТ. Кроме того, пожилой возраст и уязвимое состояние здоровья являются факторами риска для внебольничного и госпитального COVID-19.
$ Некоторым пациентам с тромбами в нижней полой вене (уровень 3–4) может потребоваться аппарат искусственного кровообращения и лечение в ПИТ. В случае нехватки ресурсов следует отдавать предпочтение пациентам, которым не требуется пребывание в ПИТ.

Литература

1. Chandrasekar T. et al. Natural history of complex renal cysts: clinical evidence supporting active surveillance. Urol. 2018 Mar; 199 (3): 633–640.
2. Bhatt J.R. et al. Natural history of renal angiomyolipoma (AML): most patients with large AMLs >4 cm can be offered active surveillance as an initial management strategy. Eur. Urol. 2016 Jul; 70 (1): 85–90.
3. Fernández-Pello S. et al. Management of sporadic renal angiomyolipomas: a systematic review of available evidence to guide recommendations from the European Association of Urology Renal Cell Carcinoma Guidelines Panel. Eur. Urol. Oncol. 2020 Feb; 3 (1): 57–72

Лечение метастатического почечно-клеточного рака

Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
Определение	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния (прогрессированию, развитию метастазов, потере функции почек)	Низкая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов, потери функции почек) при отсрочке на 3 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов) и смерти (связанной с опухолью) при отсрочке > 6 недель	Состояние, угрожающее жизни, или болевой синдром, требующий приема опиатов
Уровень доказательности	3	1–3	3	3
Рекомендация в условиях COVID	Отложить на 6 месяцев***	Провести лечение в течение 3 месяцев*	Провести лечение в течение < 6 недель**	Лечение в течение < 24 часов
	Синхронный мПКР: циторедуктивная нефрэктомия; метастазэктомия или другие формы местной терапии пациентам с бессимптомными олигометастазами группы хорошего прогноза IMDC Метахронный мПКР: пациенты с бессимптомными олигометастазами группы хорошего прогноза IMDC*	Бессимптомный мПКР группы хорошего и промежуточного прогноза IMDC без признаков прогрессирования (в ряде случаев предложить наблюдение вместо анти-VEGF-терапии*)	мПКР с признаками прогрессирования вне зависимости от группы прогноза IMDC (рассмотреть анти-VEGF-терапию вместо ингибиторов иммунных контрольных точек**)	• Активное симптоматическое кровотечение, связанное с опухолью почки: вначале попробовать эмболизацию. При неэффективности или недоступности показано хирургическое лечение • Компрессия спинного мозга вследствие мПКР • Симптомы поражения центральных или периферических нервов, свидетельствующие о метастазах в головной мозг • Серьезные нежелательные явления на фоне системной терапии

* Пациентам с бессимптомным мПКР группы благоприятного и промежуточного прогноза показана первичная выжидательная тактика с повторной оценкой через 3 месяца.
Reference: Rini B.I. et al. Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016 Sep;17(9):1317-1324.
** Системная терапия зависит от стадии пандемии в конкретном регионе и состояния/ресурсов системы здравоохранения. Начало комбинированной иммунотерапии связано с высоким риском госпитализации и/или использования стероидов1. По этой причине непонятно, повышен ли риск осложнений COVID-19 в этой популяции. В ряде случаев терапия анти-VEGF выглядит приемлемой альтернативой. Кроме того, она позволяет избежать рисков, связанных с внутривенными инфузиями в больнице. Пациенты, получающие иммунотерапию, могут прерывать схему, если нарушение самоизоляции связано с высоким риском. Больным, получающим комбинированную терапию анти-VEGF и ингибиторами контрольных иммунных точек, можно отменить иммунотерапию на короткий период времени, пока пандемия плохо контролируется.
Reference: Motzer R.J. et al.; CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2018 Apr 5;378(14):1277-1290.
*** Хирургическое удаление бессимптомных метастазов остается противоречивым вне зависимости от пандемии COVID-19. Во время пандемии необходимо иметь убедительные основания для выполнения операции. Важно обсуждать пациентов с многопрофильной командой. Без получения результатов рандомизированных исследований отношение риска и пользы остается высоким.

Наблюдение пациентов с почечно-клеточным раком

Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
Определение	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния (прогрессированию, развитию метастазов, потере функции почек)	Низкая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов, потери функции почек) при отсрочке на 3 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов) и смерти (связанной с опухолью) при отсрочке > 6 недель	Состояние, угрожающее жизни, или болевой синдром, требующий приема опиатов
Уровень доказательности	1	3	3	3
Рекомендация в условиях COVID	Отложить на 6 месяцев	Повторная оценка в течение 3 месяцев	Повторная оценка в течение < 6 недель	Наблюдение в течение < 24 часов
	Все пациенты с неметастатическим ПКР группы низкого и промежуточного риска после радикальной нефрэктомии и резекции почки, термальной абляции или находящиеся на активном наблюдении*, [1, 2]	• Все пациенты с неметастатическим ПКР группы высокого риска после радикальной нефрэктомии и резекции почки • Пациенты с бессимптомным мПКР, которые перестали получать системную терапию или получают ее более 1 года[3] • Пациенты, получающие системную терапию или лечение в рамках исследований по адъювантной терапии, предпочтительно в соответствии с протоколом	Пациенты с бессимптомным мПКР, получающие системную терапию	• Активное симптоматическое кровотечение после эмболизации • Любое экстренное лечение, указанное выше • Симптоматические метастазы ПКР

* Результаты проспективных исследований по активному наблюдению и анализа базы данных RECUR свидетельствуют о безопасности наблюдения в данной группе в течение 6 месяцев[1].

Литература

1. Dabestani S. et al. Long-term outcomes of follow-up for initially localised clear cell renal cell carcinoma: RECUR database analysis. Eur. Urol. Focus. 2019 Sep;5(5):857-866.
2. Finelli A. et al. Management of small renal masses: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J. Clin. Oncol. 2017 Feb 20;35(6):668-680. Erratum in: J. Clin. Oncol. 2017 Apr 1;35(10):1141.
3. Albiges L. et al. A retrospective study in 2012 suggests that 61% of patients who achieved a CR after VEGFR-TKI therapy and stopped medication were still in CR after a median follow-up of 255 days: complete remission with tyrosine kinase inhibitors in renal cell carcinoma. J. Clin. Oncol. 2012 Feb 10;30(5):482-487.

Дополнительная таблица 6. Рекомендации рабочей группы ЕАУ по раку яичка на время пандемии COVID

Диагностика				
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
Определение	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния (прогрессированию, развитию метастазов)	Низкая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов) при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов) и смерти (связанной с опухолью) при отсрочке > 6 недель	Ухудшение состояния (прогрессирование, развитие метастазов) и смерть (связанная с опухолью) при отсрочке > 6 недель или состояние, угрожающее жизни
Уровень доказательности	2			2 – клинический принцип
Рекомендация в условиях COVID	Отложить на 6 месяцев	Диагностика в течение 3 месяцев	Диагностика в течение < 6 недель	Диагностика в течение < 24 часов
	Биопсия контралатерального яичка у пациентов с раком яичка и высоким риском ВГННТ контралатерального яичка (если не выполнена во время орхидэктомии) • Забор эякулята у пациентов, которым не требуется адъювантная ХТ или ЛТ (при планировании адъювантной терапии криоконсервация проводится до начала лечения) В настоящее время не получено данных о вертикальном пути передачи COVID-19. Пациентам может быть предложено тестирование во время выполнения стандартных серологических анализов (ВИЧ, гепатит и т.д.) перед криоконсервацией эякулята			• УЗИ обоих яичек всем пациентам с подозрением на рак яичка • Физикальное исследование включает оценку надключичных, шейных, подмышечных и паховых лимфоузлов, грудных желез и яичек • Необходимо определять уровень опухолевых маркеров крови до и после орхифуникулэктомии, с учетом периода полувыведения • Орхидэктомия и морфологическое исследование препарата (можно отложить на 2–3 дня) • КТ с контрастным усилением (грудной клетки, брюшной полости и малого таза) пациентам с раком яичка. При наличии аллергии на йод или других ограничивающих факторов показана МРТ органов брюшной полости и малого таза (можно отложить до получения результата гистологического исследования, но не более чем на 7 дней) • МРТ головного мозга (если КТ не доступна) показана пациентам с множественными метастазами в легких, или высоким уровнем β-ХГЧ, или больным группы плохого прогноза по классификации IGCCCG (можно отложить до выполнения КТ органов грудной клетки или определения уровня маркеров; затем это становится экстренным состоянием)

Лечение рака яичка клинической стадии I				
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
Определение	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния (прогрессированию, развитию метастазов)	Низкая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов) при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов) и смерти (связанной с опухолью) при отсрочке > 6 недель	Ухудшение состояния (прогрессирование, развитие метастазов) и смерть (связанная с опухолью) при отсрочке > 6 недель или состояние, угрожающее жизни
Уровень доказательности	2		2	
Рекомендация в условиях COVID	Отложить на 6 месяцев	Провести лечение в течение 3 месяцев	Провести лечение в течение < 6 недель	Лечение в течение < 24 часов
	• Активное наблюдение показано пациентам с семиномой и НГОЯ низкого риска (без лимфососудистой инвазии) клинической стадии I*		• Пациентам с семиномой клинической стадии I, которые отказываются от активного наблюдения, показан 1 курс ХТ карбоплатином по схеме AUC 7** • Пациентам с НГОЯ клинической стадии I низкого риска, которые отказываются или не подходят для активного наблюдения, показан 1 курс ХТ по схеме BEP (дополнительно Г-КСФ и обсуждение с многопрофильной командой**) • При НГОЯ клинической стадии I и наличии лимфоваскулярной инвазии показан 1 курс ХТ по схеме BEP, если пациенты отказываются от активного наблюдения (дополнительно Г-КСФ и обсуждение с многопрофильной командой**) • Первичная забрюшинная лимфодиссекция с нервосбережением только пациентам с НГОЯ клинической стадии I и противопоказаниями к адъювантной ХТ, которые отказываются от активного наблюдения (УД: 1b), или больным с тератомой соматического типа	

* Во время пандемии COVID-19 активное наблюдение является методом первой линии при раке яичка клинической стадии I.

**Несмотря на отсутствие данных о связи блеомицина с тяжелым поражением легких при COVID, если есть возможность, его не следует применять и ВСЕМ больным раком яичка, получающим ХТ, показано введение Г-КСФ для снижения риска нейтропении и инфекции.

Лечение метастатического рака яичка				
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
Определение	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния (прогрессированию, развитию метастазов)	Низкая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов) при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов) и смерти (связанной с опухолью) при отсрочке > 6 недель	Ухудшение состояния (прогрессирование, развитие метастазов) и смерть (связанная с опухолью) при отсрочке > 6 недель или состояние, угрожающее жизни
Уровень доказательности			2	1–2
Рекомендация в условиях COVID	Отложить на 6 месяцев	Провести лечение в течение 3 месяцев	Провести лечение в течение < 6 недель	Лечение в течение < 24 часов
			• При семиноме клинической стадии IIA показана ЛТ или ХТ с учетом рисков каждого метода* • При НГОЯ клинической стадии IIA/B без повышения уровня опухолевых маркеров необходимо исключить маркер-отрицательную эмбриональную карциному при гистологическом исследовании после забрюшинной лимфодиссекции или биопсии. При невозможности повторить стадирование через 6 недель перед определением дальнейшей тактики лечения (клинический принцип) • Если уровень опухолевых маркеров в норме или нормализуется после ХТ по поводу НГОЯ, показана забрюшинная лимфодиссекция • При растущей тератоме показана забрюшинная лимфодиссекция	• При семиноме клинической стадии IIB показана ХТ в соответствии с рекомендациями для группы хорошего прогноза (3 курса по схеме BEP); в качестве альтернативы можно выполнить ЛТ, в зависимости от возможностей (УД: 2) (при хорошем общем состоянии можно отложить лечение на 7 дней)* • При семиноме клинической стадии ≥ IIC показана первичная ХТ в соответствии с принципами для НГОЯ (УД: 2) (при хорошем общем состоянии можно отложить лечение на 7 дней)* • При НГОЯ стадии IIA/B небольшого объема с повышенным уровнем маркеров, как и при распространенной НГОЯ группы хорошего или промежуточного прогноза, показано 3 или 4 курса ХТ по схеме BEP (при хорошем общем состоянии можно отложить лечение на 7 дней) • При метастатической НГОЯ группы промежуточного прогноза показано 4 курса ХТ по стандартной схеме BEP (при хорошем общем состоянии можно отложить лечение на 7 дней)* • • При метастатической НГОЯ группы плохого прогноза показан 1 курс ХТ по схеме BEP (или PEI при плохой функции легких) с последующим определением уровня опухолевых маркеров через 3 недели* • При состоянии, угрожающем жизни, вследствие множественных метастазов, требуется госпитализация для проведения ХТ перед орхидэктомией (клинический принцип)* • Пациентов группы плохого прогноза необходимо госпитализировать и проводить ХТ ± орхидэктомию (клинический принцип)*
* Несмотря на отсутствие данных о связи блеомицина с тяжелым поражением легких при COVID, если есть возможность, его не следует применять и ВСЕМ больным с раком яичка, получающим ХТ, показано введение Г-КСФ для снижения риска нейтропении и инфекции.				

Наблюдение пациентов с раком яичка				
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
Определение	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния (прогрессированию, развитию метастазов)	Низкая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов) при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов) и смерти (связанной с опухолью) при отсрочке > 6 недель	Ухудшение состояния (прогрессирования, развития метастазов) и смерть (связанной с опухолью) при отсрочке > 6 недель или состояние, угрожающее жизни
Уровень доказательности		2	2	Клинический принцип
Рекомендация в условиях COVID	Отложить на 6 месяцев	Повторная оценка в течение 3 месяцев	Повторная оценка в течение < 6 недель	Наблюдение в течение < 24 часов
	• Метастатическая болезнь после адъювантной терапии или полной ремиссии: не откладывать обследование на период более 6 месяцев после первичного посещения (минимальная схема наблюдения указана в рекомендациях)	Пациентам с семиномой клинической стадии I, которые выбрали активное наблюдение, не откладывать обследование на период более 3 месяцев после первичного посещения (минимальная схема наблюдения указана в рекомендациях) Пациентам с НГОЯ клинической стадии I, которые выбрали активное наблюдение, не откладывать обследование на период более 3 месяцев после первичного посещения (минимальная схема наблюдения указана в рекомендациях) Метастатическая болезнь после адъювантной терапии или полной ремиссии: не откладывать обследование на период более 3 месяцев после первичного посещения (минимальная схема наблюдения указана в рекомендациях)	• Пациентам с семиномой клинической стадии I, которые выбрали активное наблюдение или получили адъювантную ХТ, не откладывать обследование на период более 6 недель после первичного посещения (минимальная схема наблюдения указана в рекомендациях) • Пациентам с НГОЯ клинической стадии I, которые выбрали активное наблюдение, не откладывать обследование на период более 6 недель после первичного посещения (минимальная схема наблюдения указана в рекомендациях) • Метастатическая болезнь после адъювантной терапии или полной ремиссии: не откладывать обследование на период более 6 недель после первичного посещения (минимальная схема наблюдения указана в рекомендациях)	• Симптоматические метастазы в головном мозге после лечения • Постобструктивная полиурия • Кровотечение после выписки после забрюшинной лимфодиссекции и симптоматическое лимфоцеле/лимфатический асцит после забрюшинной лимфодиссекции • Неконтролируемый болевой синдром или метастазы • Нейтропения на фоне или после ХТ и сепсис на фоне ХТ

Дополнительная таблица 7. Рекомендации рабочей группы ЕАУ по раку полового члена на время пандемии COVID

Диагностика				
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
Определение	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния (прогрессированию, развитию метастазов)	Низкая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов) при отсрочке на 3 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов) и смерти (связанной с опухолью) при отсрочке > 6 недель	Состояние, угрожающее жизни, или болевой синдром, требующий приема опиатов
Уровень доказательности	3	1	1	3
Рекомендация в условиях COVID	Отложить на 6 месяцев	Диагностика в течение 3 месяцев	Диагностика в течение < 6 недель	Диагностика в течение < 24 часов
	• Биопсия головки или ствола полового члена при образованиях клинической стадии Tis cN0	По показаниям биопсия головки или ствола полового члена при образованиях стадии ≤ cT1 без поражения лимфоузлов (cN0)	• При подозрении на поражение лимфоузлов показана КТ с целью исключения отдаленных метастазов	Не применимо
Лечение				
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
Определение	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния (прогрессированию, развитию метастазов)	Низкая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов) при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов) и смерти (связанной с опухолью) при отсрочке > 6 недель	Состояние, угрожающее жизни, или болевой синдром, требующий приема опиатов
Уровень доказательности	1	3	3	3
Рекомендация в условиях COVID	Отложить на 6 месяцев	Провести лечение в течение 3 месяцев	Провести лечение в течение < 6 недель	Лечение в течение < 24 часов
	• Адъювантная ХТ показана при поражении паховых лимфоузлов стадии pN2/3 • ХТ при отдаленных метастазах. В качестве альтернативы рассмотреть наилучшую поддерживающую терапию и паллиативное лечение	Tis: • топическое лечение (5-ФУ/имиквимод) или аблативное лечение, или замещение кожи головки, в качестве альтернативы – наблюдение При стадии T1G1cN0: • обрезание/широкое местное иссечение • аблативное лечение • замещение кожи головки При стадии T1G2cN0: • обрезание/широкое местное иссечение • аблативное лечение • замещение кожи головки + динамическая биопсия сторожевого узла/модифицированная паховая лимфодиссекция При стадии T4 или cN3: • неоадъювантная химиотерапия, при положительном ответе хирургическое лечение или паллиативная глубокая лучевая терапия*	При стадии ≥ T1G3cN0: • широкое местное иссечение/резекция головки ± реконструкция При стадии cT3: • резекция полового члена/пенэктомия + • динамическая биопсия сторожевого узла/паховая лимфодиссекция (можно отложить на 3 месяца в зависимости от возможностей больницы) При стадии cN1-2: • радикальная паховая лимфодиссекция • ипсилатеральная тазовая лимфодиссекция, если поражены паховые лимфоузлы (стадия pN2/pN3)	• Наилучшая поддерживающая терапия • Трансфузия, если необходимо • Устранение обструкции мочевыводящих путей
				Метастатическая болезнь: • нестерпимая боль • компрессия спинного мозга
* Следует учитывать, что данный вид лечения может быть паллиативным, что требует понижения приоритета до низкого при крайне ограниченных условиях.				

Наблюдение				
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
Определение	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния (прогрессированию, развитию метастазов, потере функции почек)	Низкая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов, потери функции почек) при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния (прогрессирования, развития метастазов, осложнений, связанных с анемией) и смерти (связанной с опухолью) при отсрочке > 6 недель	Состояние, угрожающее жизни, или болевой синдром, требующий приема опиатов
Уровень доказательности	3	3	3	3
Рекомендация в условиях COVID	Отложить на 6 месяцев	Отложить на 3 месяца	Повторная оценка в течение < 6 недель	Наблюдение в течение < 24 часов
	При низком риске (отсутствие поражения лимфоузлов) рекомендуется удаленное наблюдение/ самообследование на период пандемии COVID	При высоком риске (поражение лимфоузлов) показаны поперечно-срезовые методы визуализации каждые 3 месяца		Не применимо

Дополнительная таблица 8. Рекомендации рабочей группы ЕАУ по ненейрогенным симптомам нарушенного мочеиспускания у мужчин на время пандемии COVID

Диагностика				
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
Определение	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния	Низкая вероятность ухудшения состояния при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния при отсрочке > 6 недель	Состояние, угрожающее жизни
	• Обследование новых пациентов с СНМ		• Подозрение на ухудшение функции почек • Подозрение на онкологические причины СНМ	
Уровень доказательности	Мнение экспертов		Мнение экспертов	
Рекомендация в условиях COVID	Отложить – допускается удаленная оценка при наличии такой возможности		Определить приоритетность в обследовании пациентов с СНМ, если есть подозрения на ухудшение функции почек и/или онкологические причины	
Лечение				
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
Определение	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния	Низкая вероятность ухудшения состояния при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния при отсрочке > 6 недель	Состояние, угрожающее жизни
	• Консервативная и лекарственная терапия новых пациентов с СНМ • Хирургическое лечение СНМ у мужчин	• Хирургическое лечение пациентов с задержкой мочи		

Уровень доказательности	Мнение экспертов	Мнение экспертов		
Рекомендация в условиях COVID	Если есть возможность, продолжить стандартную консервативную и лекарственную терапию СНМ у мужчин, включая ноктурию. Если есть возможность, продлить консервативную и лекарственную терапию до осуществления контроля над вспышкой. Промежуточный период приема ингибиторов 5α-редуктазы в виде монотерапии или в комбинации у пациентов с СНМ умеренной/тяжелой степени и повышенным риском прогрессирования. Если есть возможность, отложить терапию десмопрессином при лечении ноктурии вследствие ночной полиурии, чтобы не требовалось наблюдение. Отложить хирургическое лечение пациентов с СНМ умеренной/тяжелой степени в зависимости от возможностей клиники	Определить приоритетность пациентов с задержкой мочи, поскольку есть значительный риск развития инфекции из-за наличия катетера и необходимость обращения в больницу для регулярной замены катетера. В качестве альтернативы – обучить пациента периодической катетеризации		
Наблюдение				
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
Определение	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния	Низкая вероятность ухудшения состояния при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния при отсрочке > 6 недель	Состояние, угрожающее жизни
Наблюдение	Пациенты, получающие лечение, которые как минимум один раз были на контрольном визите	Пациенты, которые недавно начали лечение и не были на контрольном визите	Пациенты, которые принимают десмопрессин	Пациенты, которые недавно начали принимать десмопрессин

Уровень доказательности	Мнение экспертов		Мнение экспертов	Мнение экспертов
Рекомендация в условиях COVID	Отсрочить наблюдение пациентов, получающих лечение, которые как минимум один раз были на контрольном визите. Допускается удаленное наблюдение при наличии такой возможности	Оценить эффективность и безопасность терапии у пациентов, которые недавно начали лечение и не были на контрольном визите. Допускается удаленное наблюдение при наличии такой возможности	Пациентам, получающим десмопрессин, требуется измерение уровня натрия в динамике. Если есть возможность, его необходимо выполнять в условиях первичного звена	Пациентам, которые недавно начали получать десмопрессин, необходимо измерять уровень натрия на 3-й и 7-й дни, а также через 1 месяц
Общие рекомендации				
1. Если есть возможность, необходимо проводить удаленные консультации с использованием всех текущих рекомендаций. 2. Пациентам можно отправить по электронной почте шкалы симптомов и дневники мочевого пузыря. 3. Необходимо отложить уродинамические исследования. 4. Пациентам с недержанием мочи не рекомендуется проводить визуализацию мочевыводящих путей. 5. Если есть возможность, необходимо использовать ресурсы первичного звена.				

Дополнительная таблица 9. Рекомендации рабочей группы ЕАУ по недержанию мочи на время пандемии COVID

Диагностика				
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
Определение	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния	Низкая вероятность ухудшения состояния при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния при отсрочке > 6 недель	Состояние, угрожающее жизни
Диагностика	Обследование по поводу недержания мочи у пациентов без нейрогенной дисфункции Исключение ИМВП в качестве причины развития недержания мочи		Подозрение на онкологические причины недержания мочи	
Уровень доказательности	Мнение экспертов		Мнение экспертов	
Рекомендация в условиях COVID	Отложить – если есть возможность, исключить ИМВП в условиях первичного звена		Приоритет отдается обследованию при подозрении на злокачественную опухоль, например в случае мочевых свищей	
Лечение				
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
Определение	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния	Низкая вероятность ухудшения состояния при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния при отсрочке > 6 недель	Состояние, угрожающее жизни
Консервативное лечение	• Модификация образа жизни и коррекция питьевого режима • Лечение сопутствующей патологии • Предоставление средств для удержания мочи • Тренировка мышц тазового дна • Электрическая/ магнитная стимуляция			

Уровень доказательности	Мнение экспертов			
Рекомендация в условиях COVID	Отложить – если есть возможность, необходимо предоставить письменную информацию или рекомендации для врача первичного звена относительно коррекции лекарственной терапии, функции кишечника, снижения веса, питьевого режима, своевременного мочеиспускания и тренировки мочевого пузыря, а также предоставлению устройств для удержания мочи			
Лекарственная терапия	• Лекарственная терапия императивного или стрессового недержания мочи • Лекарственная терапия недержания мочи после радикальной простатэктомии • Оценка эффективности лекарственной терапии			
Уровень доказательности	Мнение экспертов			
Рекомендация в условиях COVID	Отложить – если есть возможность, целесообразно оценить симптомы и лекарственную терапию посредством удаленного доступа. Необходимо предоставить информацию по проводимой терапии врачу первичного звена. Лекарственная терапия, которая требует динамического наблюдения, например десмопрессин, не показана			

Хирургическое лечение	• Хирургическое лечение стрессового недержания мочи или смешанного недержания с преобладанием стрессового компонента		• Хирургическое лечение мочевых свищей, если онкологическое лечение, включая системную ХТ или внутриполостную ЛТ, можно проводить только после пластики свища	
	• Хирургическое лечение императивного недержания мочи или смешанного недержания с преобладанием императивного компонента • Хирургическое лечение дивертикулов уретры • Хирургическое лечение недержания мочи после радикальной простатэктомии • Хирургическое лечение неакушерских свищей			
Уровень доказательности	Мнение экспертов			
Рекомендация в условиях COVID	Отложить		Рассмотреть раннюю пластику свища в индивидуальном порядке	
Наблюдение				
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
Определение	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния	Низкая вероятность ухудшения состояния при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния при отсрочке > 6 недель	Состояние, угрожающее жизни
	• Наблюдение пациентов с недержанием мочи		• Пациенты, которые принимают десмопрессин	• Пациенты, которые недавно начали принимать десмопрессин
Уровень доказательности	Мнение экспертов		Мнение экспертов	Мнение экспертов
Рекомендация в условиях COVID	Отложить		Пациентам, получающим десмопрессин, требуется измерение уровня натрия в динамике. Если есть возможность, его необходимо выполнять в условиях первичного звена	Пациентам, получающим десмопрессин, необходимо измерять уровень натрия на 3-й и 7-й дни, а также через 1 месяц
Общие рекомендации				
1. Если есть возможность, показаны удаленные консультации с использованием всех текущих рекомендаций. 2. Пациентам можно отправить по электронной почте шкалы симптомов и дневники мочевого пузыря. 3. Необходимо отложить уродинамические исследования, включая урофлоуметрию, цистометрограмму, исследование «давление–поток» и дополнительные методы, например прокладочный тест. 4. Пациентам с недержанием мочи не рекомендуется проводить визуализацию мочевыводящих путей. 5. Если есть возможность, необходимо проводить динамическую оценку анализов крови в условиях первичного звена. 6. Удаленное наблюдение пациентов с недержанием мочи рекомендуется только, если есть возможность.				

Дополнительная таблица 10. Рекомендации рабочей группы ЕАУ по нейроурологии на время пандемии COVID

Диагностика				
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
Определение	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния	Низкая вероятность ухудшения состояния при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния при отсрочке > 6 недель	Состояние, угрожающее жизни
	• Визуализация		• Подозрение на прогрессирующее повреждение почек	• Подозрение на сепсис
Уровень доказательности	Мнение экспертов		Мнение экспертов	Мнение экспертов
Рекомендация в условиях COVID	Все рутинные методы исследования, включая анализы крови и УЗИ, необходимо отложить, КРОМЕ пациентов с уросепсисом, требующих госпитализации, или больных с развивающейся почечной недостаточностью		Определить приоритет по обследованию и лечению – оценка на индивидуальной основе	Экстренное лечение в соответствии с местными протоколами по сепсису
Лечение				
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
Определение	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния	Низкая вероятность ухудшения состояния при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния при отсрочке > 6 недель	Состояние, угрожающее жизни
	• Медикаментозное лечение • Инвазивные вмешательства • Хирургическое лечение			• Нефункционирующий катетер
Уровень доказательности	Мнение экспертов	Мнение экспертов		Мнение экспертов
Рекомендация в условиях COVID	Отложить обращение в больницу. Коррекцию лекарственной терапии можно провести посредством телефонной или видеоконсультации. Все рутинные инвазивные процедуры, включая уродинамическое исследование, и плановые хирургические вмешательства необходимо отложить. На время пандемии показана лекарственная и другие виды терапии, включая катетеризацию			Можно предоставить инструкции пациенту или родственникам по промыванию катетера; однако если катетер не функционирует, необходимо оказать срочную помощь для профилактики серьезных осложнений, например автономной дизрефлексии

Наблюдение				
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
Определение	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния	Низкая вероятность ухудшения состояния при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния при отсрочке > 6 недель	Состояние, угрожающее жизни
	• Стационарное наблюдение			
Уровень доказательности	Мнение экспертов			
Рекомендация в условиях COVID	Отложить – необходимо проводить телефонные консультации, чтобы в больницу обращались только те пациенты, которым требуется срочное оказание помощи			
Общие рекомендации				
Целью является максимально ограничить обращение нейроурологических пациентов в больницу. В нынешних обстоятельствах большая часть пациентов относятся к группе высокого риска. Тем не менее виртуальные консультации позволяют решать экстренные ситуации наиболее безопасным и эффективным способом. Крайне важно соблюдать местные протоколы и рекомендации с учетом доступных ресурсов.				

Дополнительная таблица 11. Рекомендации рабочей группы ЕАУ по трансплантации почки на время пандемии COVID

Трансплантация почки				
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
Определение	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния	Низкая вероятность ухудшения состояния при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния при отсрочке > 6 недель	Состояние, угрожающее жизни
	• Отсутствие срочных показаний к трансплантации почки от живого донора • Трансплантация почки при сложных медицинских, хирургических и иммунологических состояниях (например, протоколы десенсибилизации, наличие донор-специфических антител), которые требуют больше ресурсов, длительной госпитализации и/или более интенсивной иммуносупрессии (индукция антитимоцитарным глобулином)	• Стандартные кандидаты для трансплантации почки с предполагаемым длительным ожиданием трупного трансплантата, с целью обеспечения максимального соответствия трансплантата	• Комбинированная трансплантация (сердце и почка, печень и почка)	• Ургентный диализ – проблемы с доступом
Уровень доказательности	Мнение экспертов	Мнение экспертов	Мнение экспертов	Мнение экспертов
Рекомендация в условиях COVID	Отложить	Индивидуальная оценка	Выполнить трансплантацию почки	Выполнить трансплантацию почки
Общие рекомендации по пересадке почки в отдельных центрах				
1. Международные организации и рекомендации (например, ВОЗ, Euro-Transplant). 2. Национальные организации и рекомендации по трансплантации почки. 3. Местные организации и рекомендации по трансплантации почки. 4. Для успешной трансплантации почки требуется сложная междисциплинарная интегрированная система высокого уровня. Необходимые для трансплантации ресурсы (компоненты крови, экстренные операционные, медперсонал) могут забирать ресурсы из других отделений как во время, так и в течение нескольких дней или недель после трансплантации. 5. Во время пандемии COVID-19 появляются важные вопросы информированного согласия. Это касается как реципиента, так и живого донора, и их необходимо подробно обсуждать и документировать. 6. После трансплантации почки необходимо продолжить стандартную иммуносупрессию в соответствии с рекомендациями и постараться избегать экспериментальных схем или очень мощных препаратов, например антитимоцитарного глобулина.				
Тестирование донора на SARS-CoV-2				
Нельзя дать четких рекомендаций по необходимости тестирования потенциального донора на SARS-CoV-2; однако рабочая группа достигла консенсуса по следующим положениям: 1) оценка риска контакта с SARS-CoV-2: медицинский анамнез и потенциальные контакты с пациентами с подтвержденным COVID-19 в течение последних 28 дней; 2) необходимо получить один отрицательный результат ПЦР-теста мазка из носоглотки и ротоглотки на SARS-CoV-2. Если анализ риска показывает безопасность трансплантации и ПЦР-тест на SARS-CoV-2 отрицательный, трансплантацию можно проводить в соответствии с местными рекомендациями и нормативами; 3) при положительном ПЦР-тесте на SARS-CoV-2 необходимо информировать пациента и медперсонал об инфекционном риске и, возможно, отказаться от трансплантации.				

Наблюдение				
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
Определение	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния (снижению функции почки, отторжению, утрате трансплантата, смерти)	Ухудшение состояния (снижение функции почки, отторжение, утрата трансплантата, смерть) возможно, поскольку реципиенты крайне подвержены риску	Ухудшение состояния (снижение функции почки, отторжение, утрата трансплантата, смерть) очень вероятно, если отложить лечение	Состояние, угрожающее жизни и/или функции трансплантата
Уровень доказательности	• Мнение экспертов	Мнение экспертов	Мнение экспертов	Мнение экспертов
Рекомендация в условиях COVID	Отложить на 6 месяцев	Консультация после индивидуальной оценки	Госпитализация при экстренном состоянии	Госпитализация при экстренном состоянии
	Всем стабильным пациентам с хорошим состоянием здоровья и стабильной функцией трансплантата: • следует минимизировать обращения в больницу, обеспечить необходимые промежутки или отложить. Вместо этого рекомендуются телефонные и видеоконсуль-тации • продолжить стандартную иммуносупрессию согласно протоколу	Подозрение на COVID-19 у реципиентов: • пациентам после трансплантации почки с фебрильной температурой и/или симптомами COVID-19 необходимо обращаться в специализиро-ванную клинику и, если есть возможность, избегать общих ПИТ	При хирургических или иммунологических осложнениях пересадки почки: • необходимо выбирать наиболее безопасный, быстрый и малоинвазивный метод лечения (например, установка нефростомы вместо реимплантации мочеточника), чтобы отложить реконструктивный этап до окончания пандемии COVID-19 • при подозрении на отторжение трансплантата показаны диагностика и лечение в соответствии с рекомендациями. Биопсия трансплантата считается безопасной при подозрении на острую реакцию отторжения для постановки точного диагноза перед интенсификацией иммуносупрессии	При состояниях, угрожающих жизни (например, грибковая аневризма почечной артерии трансплантата) показано стандартное лечение

Дополнительная таблица 12. Рекомендации рабочей группы ЕАУ по мочекаменной болезни на время пандемии COVID

Трансплантация почки				
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
Определение	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния	Низкая вероятность ухудшения состояния при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния при отсрочке > 6 недель	Состояние, угрожающее жизни
Рекомендации в условиях COVID				
Почечная колика – методы визуализации			УЗИ почек, далее КТ без контраста, с оценкой ситуации и данных УЗИ; в качестве альтернативы – обзорная урография (у пациентов с рентгенопозитивными камнями в анамнезе)	• УЗИ почек, далее КТ без контраста при фебрильной температуре, подозрении на уросепсис, единственной почке или при сомнительных результатах методов диагностики • При непонятной причине болевого синдрома – КТ органов грудной клетки/брюшной полости/малого таза (для одновременного исключения пневмонии, связанной с COVID-19)
Почечная колика – лабораторные исследования			• Анализ мочи тест-полоской, при подозрении на инфекцию – посев мочи • Анализы крови в зависимости от клинических проявлений и данных визуализации	• Анализ мочи тест-полоской и посев мочи • При фебрильной температуре анализы крови, включая коагулограмму • Мазок или скрининг на COVID-19 (согласно локальным/национальным рекомендациям)
Подозрение на бессимптомный камень почки – визуализация (УЗИ)	Небольшой камень/нижний полюс: КТ без контраста/обзорная урография и/или контрастное исследование, если планируется удаление камня	Крупный камень, риск обструкции или расширение чашечно-лоханочной системы на УЗИ: КТ без контраста		
Оценка метаболизма	Анализ камня проводится по стандартизированной методике при первом эпизоде МКБ. Метаболическое обследование необходимо отсрочить			
Общие рекомендации				
Необходимо взвешивать пользу диагностических мероприятий низкого или среднего приоритета с возможными терапевтическими последствиями и риском передачи COVID-19.				

Лечение				
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
Определение	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния	Низкая вероятность ухудшения состояния при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния при отсрочке > 6 недель	Состояние, угрожающее жизни
Рекомендации в условиях COVID				
Сепсис вследствие камня, вызывающего обструкцию, анурия				Срочное устранение обструкции чашечно-лоханочной системы (нефростома или стент*)
Почечная недостаточность (двусторонняя обструкция, единственная почка)				Срочное устранение обструкции чашечно-лоханочной системы или эндоскопическое удаление камня
Почечная колика				Купирование почечной колики (см. ниже общие рекомендации)
Симптоматический камень мочеточника, вызывающий обструкцию, не подходящий для литокинетической терапии			Оперативное лечение (ДУВЛ, уретероскопия или устранение обструкции*)	
Камень мочеточника, не вызывающий обструкции		• Литокинетическая терапия • Оперативное удаление камня или установка стента		
Камень почки, периодически вызывающий обструкцию		Оперативное удаление камня или установка стента		
Камень почки с рецидивирующей ИМВП и обструкцией, частичный или полный коралловидный камень			Первым этапом устранение обструкции, затем удаление камня в максимально ранние сроки	
Другие бессимптомные/малосимптомные камни почки	Оперативное удаление камня			

Примечания

* Выбор метода дренирования зависит от возможности выполнения вне операционной или у постели больного, под местной анестезией, чтобы избежать необходимости пребывания в палате, участия анестезиолога, наркозного аппарата и с учетом последующих сроков удаления камня во время пандемии. Стенты выглядят предпочтительнее из-за высокого риска случайного удаления/миграции нефростомы и возможного длительного ожидания основного этапа лечения. В краткосрочной перспективе рекомендуется использовать стенты с ретракционными нитями для уменьшения количества амбулаторных посещений.

Общие рекомендации

Лечение пациентов с почечной коликой

1. В целом принципы лечения не отличаются от описанных в рекомендациях ЕАУ по мочекаменной болезни, особенно в отношении купирования болевого синдрома. Однако в ряде публикаций описана связь НПВС (ибупрофен), респираторных и сердечно-сосудистых осложнений при тяжелом течении COVID, хотя причинная связь остается недоказанной. Тем не менее ВОЗ рекомендует по возможности избегать использования ибупрофена. При почечной колике метамизол выглядит приемлемой альтернативой [1, 2].
2. Устранение обструкции при сохранении колики или развитии уросепсиса является экстренным состоянием и должно выполняться в максимально ранние сроки, насколько это возможно [3].

Литокинетическая терапия и хемолиз

3. В случае пандемии, например SARS-CoV-2, данные методы приобретают более важное значение как возможный способ отказа от хирургических вмешательств.

Литература

1. Little P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and COVID-19. British Medical Journal Publishing Group; 2020.
2. Sodhi M., Etminan M. Safety of Ibuprofen in patients with COVID-19: causal or confounded? Chest. 2020.
3. Stensland K., Morgan T., Moinzadeh A., Lee C., Briganti A., Catto J. et al. Considerations in the triage of urologic surgeries during the COVID-19.

Дополнительная таблица 13. Рекомендации рабочей группы ЕАУ по инфекциям в урологии на время пандемии COVID

Трансплантация почки				
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
Определение	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния	Низкая вероятность ухудшения состояния при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния при отсрочке > 6 недель	Состояние, угрожающее жизни
Рекомендации в условиях COVID				
Неосложненный цистит	Телефонная/ электронная консультация для истории болезни			
Уретрит	Телефонная/ электронная консультация для истории болезни			
Уровень доказательности	Мнение экспертов			
Лечение				
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
Определение	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния	Низкая вероятность ухудшения состояния при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния при отсрочке > 6 недель	Состояние, угрожающее жизни
Рекомендации в условиях COVID				
Неосложненный цистит	Антибактериальная терапия после консультации уролога			
Неосложненный пиелонефрит	Антибактериальная терапия после консультации уролога			
Осложненные ИМВП			Антибактериальная терапия после консультации уролога. При необходимости стационарное лечение	
Острый эпидидимит	Антибактериальная терапия после консультации уролога			
Уретрит	Антибактериальная терапия после консультации уролога			
Острый бактериальный простатит	Легкое течение: антибиотики после консультации уролога		Тяжелое течение: внутривенно антибиотики, установка цистостомы при наличии большого количества остаточной мочи/ обструкции	
Уросепсис				При подозрении на уросепсис необходимо направить пациента в ближайший госпиталь для экстренного лечения, в зависимости от причины и симптомов
Гангрена Фурнье				Хирургическое иссечение и внутривенная антибактериальная терапия
Уровень доказательности	Мнение экспертов		Мнение экспертов	Мнение экспертов

Лечение				
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
Определение	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния	Низкая вероятность ухудшения состояния при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния при отсрочке > 6 недель	Состояние, угрожающее жизни
Рекомендации в условиях COVID				
	Телефонные и видеоконсультации или электронная переписка. Госпитализация только по срочным показаниям			
Уровень доказательности	Мнение экспертов			
Общие рекомендации				
1. Поскольку многие неосложненные ИМВП (например, неосложненный цистит, неосложненные или рецидивирующие ИМВП) самостоятельно купируются в течение короткого времени с или без антибактериальной терапии, рекомендуется максимально пользоваться возможностями телемедицины, видеоконференций или телефонных интервью. Приоритет отводится пациентам, которым необходимо взять анализы мочи (на посев или другие) или больным с дополнительными факторами риска. 2. В большинстве случаев ИМВП не требуют хирургического лечения; однако оно может потребоваться, например, в случае развития инфекции на фоне обструкции. В таких случаях рекомендуется, чтобы операцию проводил опытный уролог, прошедший кривую обучения. В операционной должно присутствовать минимальное количество персонала. 3. Длительность и частота попадания SARS-CoV-2 в моче неизвестны. Хотя не описано случаев передачи вируса через мочу, необходимо с осторожностью проводить забор мочи (для посева, анализа тест-полоской и других анализов), установку катетера и эндоскопические операции (ТУР предстательной железы, ТУР опухоли мочевого пузыря, стентирование мочеточника и т.д.).				

Дополнительная таблица 14. Рекомендации рабочей группы ЕАУ по сексуальному и репродуктивному здоровью на время пандемии COVID

Общее положение				
Диагностика, лечение и наблюдение сексуального здоровья/эректильной дисфункции в период пандемии COVID-19 имеют низкий приоритет, за исключением следующих рекомендаций.				
Диагностика				
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
Определение	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния	Низкая вероятность ухудшения состояния при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния при отсрочке > 6 недель	Состояние, угрожающее жизни
Рекомендации в условиях COVID				
Обследование при возрастном гипогонадизме		Вся диагностика возрастного гипогонадизма, кроме коррекции ЗГТ, которая имеет низкий приоритет		
Эректильная дисфункция			• Медицинский и психосексуальный анамнез (валидированные опросники, например МИЭФ) • Необходимо собирать медицинский и сексуальный анамнез у каждого пациента с ЭД. Следует учитывать психосексуальное развитие, включая стрессоры, культуральные аспекты, когнитивные особенности/стиль мышления в отношении половой активности	
Обследование по поводу мужского бесплодия		Необходимо обследовать обоих партнеров одновременно для определения причины бесплодия		При выявлении у пациента с бесплодием на УЗИ неопределенного образования яичка, особенно при наличии других факторов риска злокачественной опухоли, требуется обсуждение с многопрофильной командой инвазивных методов диагностики (биопсия яичка под контролем УЗИ с исследованием замороженных срезов, или радикальная орхидэктомия, или наблюдение)

		• При обследовании мужчины с бесплодием необходимо проводить параллельную оценку фертильности партнерши, включая овариальный резерв, поскольку это позволит определить время и стратегию лечения (например, вспомогательные репродуктивные технологии или хирургическое лечение) • Анализ эякулята должен проводиться согласно референтным критериям, отраженным в рекомендациях ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека (5-е издание) • Пациентам с бесплодием показано УЗИ органов мошонки, учитывая повышенный риск рака яичка		
Низкое сексуальное влечение			Диагностика и классификация низкого сексуального влечения проводятся на основании медицинского и сексуального анамнеза, который может включать валидированные опросники	
Лечение				
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
Определение	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния	Низкая вероятность ухудшения состояния при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния при отсрочке > 6 недель	Состояние, угрожающее жизни

Рекомендации в условиях COVID				
Возрастной гипогонадизм			• Стандартная медикаментозная терапия для лечения тяжелых проявлений депрессии и остеопороза • ЗГТ не показана для улучшения конституции тела, снижения веса, улучшения метаболизма и функции сердечно-сосудистой системы • ЗГТ не показана для улучшения когнитивной функции и физической силы у возрастных мужчин	
Возрастной гипогонадизм Терапия выбора		• Проводить лечение органических причин гипогонадизма по показаниям (образования гипофиза, гиперпролактинемия и т.д.) • Рекомендации по изменению образа жизни и снижению веса (при ожирении); отмена, если возможно, препаратов, которые могут влиять на выработку тестостерона; лечение сопутствующих заболеваний перед началом ЗГТ • После информированной беседы совместный с пациентом выбор препарата тестостерона		
Эректильная дисфункция		• Необходимо оценивать всех пациентов на предмет неадекватной/ неправильной информации о механизмах действия и особенностях приема препаратов, поскольку именно это является основной причиной неэффективности ингибиторов ФДЭ-5 • При выявлении необходимо устранять модифицируемые причины ЭД • Ингибиторы ФДЭ-5 являются препаратами первой линии • Препараты для улучшения эректильной функции необходимо назначать в максимально ранние сроки после радикальной простатэктомии/ операций на органах малого таза и других методов радикального лечения рака предстательной железы	Необходимо обсуждать с пациентом перед радикальной простатэктомией (вне зависимости от техники) риск нарушения сексуальной функции, помимо ЭД, включая снижение либидо, изменение оргазмической функции, анэякуляцию, изменения по типу болезни Пейрони и уменьшение размеров полового члена	
Рецидивирующая гематоспермия		• У пациентов > 40 лет с персистирующей гематоспермией необходимо исключать рак предстательной железы		
Болезнь Пейрони		• Пациентам, не подходящим или отказывающимся от хирургического лечения, показана консервативная терапия • Перед началом лечения необходимо обсудить с пациентом все доступные методы и ожидаемые результаты • Для лечения болевого синдрома в острой фазе болезни Пейрони показаны НПВС • Ингибиторы ФДЭ-5 показаны для лечения сопутствующей ЭД или для оптимизации половой активности в случае, если деформация вызывает сложности в пенетрации	Для лечения болезни Пейрони не показан пероральный прием витамина Е, парааминобензоата калия (потаба), тамоксифена, пентоксифиллина, колхицина и ацетил-L-карнитина	
Крипторхизм		При одностороннем крипторхизме и нормальном уровне гормонов/ сперматогенезе показана орхидэктомия		

Герминогенные опухоли яичка и микрокальцинаты яичка			• При наличии микрокальцинатов яичка необходимо обучить пациентов самообследованию, даже при отсутствии других факторов риска, поскольку это может помочь ранней диагностике ГОЯ • Криоконсервацию эякулята необходимо выполнять перед плановой орхидэктомией, поскольку у пациентов с раком яичка может быть выраженная патоспермия (включая азооспермию) • Пациентам с раком яичка и азооспермией или тяжелой патоспермией можно выполнить онко-TESE во время радикальной орхидэктомии	При наличии изменений при физикальном исследовании или УЗИ у пациентов с микрокальцинатами яичка и сопутствующими изменениями показана ревизия яичка паховым доступом с выполнением биопсии или орхидэктомии после обсуждения с многопрофильной командой и информирования пациента
Гормональная терапия		• При гипогонадотропном гипогонадизме (вторичном), включая врожденный, показана комбинированная терапия ХГЧ и ФСГ (рекомбинантный ФСГ; высокоочищенный ФСГ) или пульс-терапия ГнРГ с использованием помпы для стимуляции сперматогенеза • При гипогонадотропном гипогонадизме для стимуляции сперматогенеза показана эффективная терапия (ХГЧ, человеческий менопаузальный гонадотропин, рекомбинантный ФСГ, высокоочищенный ФСГ) • При гиперпролактинемии агонисты дофаминовых рецепторов могут улучшить сперматогенез		Для лечения мужского бесплодия не показана заместительная терапия тестостероном
Хирургическое лечение мужского бесплодия	Все плановые вмешательства для забора сперматозоидов и устранения причин бесплодия необходимо отложить до дальнейших указаний		Для женщин с ограниченным овариальным резервом или в старшем репродуктивном возрасте отсрочка в лечении может привести к ухудшению результатов, поэтому необходимо провести подробную беседу с парой	

Криоконсервация эякулята у мужчин с раком яичка, поскольку у них может быть выраженная патоспермия (включая азооспермию)	Забор эякулята: низкий приоритет (при проведении адъювантной терапии), но забор проводится до начала гонадотоксичного или аблативного лечения. В настоящее время не получено данных о вертикальном пути передачи COVID-19. Пациентам может быть предложено тестирование во время выполнения стандартных серологических анализов (ВИЧ, гепатит и т.д.) перед криоконсервацией эякулята			Перед радикальной орхидэктомией
Пациентам с раком яичка и азооспермией или тяжелой патоспермией можно выполнить онко-TESE				**Во время радикальной орхидэктомии**
Рекомендации в условиях COVID				
Возрастной гипогонадизм			• Перед назначением ЗГТ оценить сердечно-сосудистые факторы риска • Перед назначением ГЗТ необходимо оценить сердечно-сосудистые факторы риска и проводить тщательное наблюдение и обследование во время ЗГТ • Следует с осторожностью проводить ЗГТ мужчинам с гипогонадизмом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, венозной тромбоэмболией или хронической сердечной недостаточностью. При этом рекомендуется тщательный мониторинг гематокрита (не должен превышать 0,54) и уровня тестостерона • Перед назначением ЗГТ следует исключить семейный анамнез венозной тромбоэмболии • Необходимо оценивать уровень тестостерона и гематокрит через 3, 6 и 12 месяцев после начала терапии и далее ежегодно. При повышении гематокрита выше 0,54 необходимо отменить ЗГТ или выполнить венесекцию. При возобновлении ЗГТ после нормализации гематокрита следует использовать низкую дозу или перейти с парентеральной формы на топическую	

Дополнительная таблица 15. Рекомендации рабочей группы ЕАУ по детской урологии на время пандемии COVID

Трансплантация почки				
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
Определение	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния	Низкая вероятность ухудшения состояния при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния при отсрочке > 6 недель	Состояние, угрожающее жизни
Рекомендации в условиях COVID	Доброкачественные заболевания мошонки и полового члена, недержание мочи	Срочные показания, например первое УЗИ после операции на ВМП	Срочные показания, при которых отсрочка может привести к необратимому прогрессированию или поражению органа: включая УЗИ, МЦУГ при подозрении на тяжелую обструктивную уропатию, если по-прежнему расстраивается хирургическое лечение	Продолжить все вмешательства, при которых задержка может угрожать функции органа или имеется состояние, угрожающее жизни
Схема послеоперационного наблюдения				
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
Определение	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния	Низкая вероятность ухудшения состояния при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния при отсрочке > 6 недель	Состояние, угрожающее жизни
Рекомендации в условиях COVID	Наблюдение через 6 месяцев	Повторная оценка в течение 3 месяцев	Повторная оценка в течение < 6 недель	Наблюдение в течение < 24 часов
	Орхипексия, гидроцеле, обрезание, паховая грыжа, скрытый половой член, мочекаменная болезнь при отсутствии обструкции или инфекции	Любые виды антирефлюксных операций, пиелопластика, операции по поводу недержания мочи при сохраненном опорожнении мочевого пузыря	• Пиелопластика в случае риска потери функции почки • Рецидивные ИМВП после антирефлюксных операций • Хирургическая коррекция недержания мочи с неполным опорожнением мочевого пузыря	• Макрогематурия после травмы • Боль в мошонке после пластики паховой грыжи • Подозрение на непроходимость или перфорацию кишечника в сочетании с аугментацией мочевого пузыря • Мочекаменная болезнь с признаками сепсиса и/или обструкции • Клапаны задней уретры с задержкой мочи • Раневая инфекция или формирование абсцесса после операции любого типа • ИМВП с фебрильной температурой/ признаки уросепсиса после операций любого типа

Хирургические вмешательства в детской урологии				
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
Определение	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния	Низкая вероятность ухудшения состояния при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния при отсрочке > 6 недель	Состояние, угрожающее жизни
Рекомендации в условиях COVID	Отложить на 6 месяцев	Провести лечение в течение 3 месяцев. Выполнить операции по отсроченным показаниям	Провести лечение в течение < 6 недель. Выполнить операции по срочным показаниям, при которых отсрочка приведет к необратимому прогрессированию заболевания или поражению органа	Лечение в течение < 24 часов Хирургическое лечение в случае состояния, угрожающего жизни
	Операции по поводу доброкачественных заболеваний мошонки и полового члена (орхипексия, гидроцеле, паховая грыжа, обрезание) • Функциональные операции (при недержании мочи, меатотомия, введение ботулотоксина) • Реконструктивные операции на половых органах (гипоспадия, скрытый половой член, другие аномалии гениталий) • (Геми)нефрэктомия по поводу доброкачественных заболеваний • Аугментация мочевого пузыря, катетеризируемая стома и аппендикоцекостомия, вследствие выраженного и длительного влияния на пациентов и медицинское учреждение Коррекция экстрофии мочевого пузыря, в зависимости от возраста и локальной ситуации	Операции по поводу ПМР (открытая реимплантация и введение объемообразующих средств) • Пиелопластика при отсутствии снижения функции почки • Мочекаменная болезнь при отсутствии инфекции или обструкции • В отдельных случаях введение ботулотоксина при нейрогенном мочевом пузыре	• Пиелопластика при обструкции ЛМС с прогрессирующей потерей функции почек или тяжелыми симптомами (в качестве альтернативы – стентирование или нефростомия) • Клапаны задней уретры • Первичный мегауретер с прогрессирующей потерей функции почек • Мочекаменная болезнь с рецидивирующей инфекцией	Уросепсис с обструкцией (мочекаменная болезнь, уретероцеле с обструкцией или первичный мегауретер) • Травма с нестабильной гемодинамикой или формированием уриномы • Клапаны задней уретры, если нельзя установить уретральный катетер или цистостому Онкологические заболевания (опухоль Вильмса, злокачественные опухоли яичка/паратестикулярных структур, рабдомиосаркома мочевого пузыря и предстательной железы, можно рассматривать резекцию в зависимости от локальной ситуации и состояния ребенка) Острая ишемия (перекрут яичка: у новорожденных детей можно не проводить ревизию из-за низкого шанса спасти яичко и очень низкого риска метахронного перекрута контралатерального яичка и высокого операционного риска у данной группы больных) Парафимоз

Общие рекомендации

1. Хотя у большинства детей COVID-19 не протекает в тяжелой форме, пандемия окажет влияние на оказание детской урологической помощи. Необходимо принять правильное решение, какие вмешательства можно отложить, а какую помощь важно продолжить оказывать.
2. В зависимости от возможностей учреждения во время пандемии COVID-19 мы рекомендуем проводить только экстренные операции и оказывать помощь пациентам с высоким приоритетом.
3. Лечение пациентов со средним приоритетом можно проводить, когда появится возможность в больнице, но не во время вспышки COVID-19.
4. Важно отметить, что задержка в выполнении операций у пациентов с обструктивной уропатией (стриктуры ЛМС, устья мочеточника, клапаны задней уретры, нейрогенный мочевой пузырь) может привести к потере функции почки и решение об откладывании операции может быть пересмотрено в зависимости от эпидемиологической ситуации, а также тяжести обструкции у каждого отдельного пациента. В ряде случаев целесообразно перед реконструктивными вмешательствами выполнять деривацию мочи.
5. Без сомнения, появятся пациенты с врожденными аномалиями, для которых будет пропущено оптимальное время выполнения операции, например с гипоспадией или крипторхизмом. В таких случаях есть риск ухудшения результатов лечения или психологической травмы вследствие отсрочки в выполнении операции и пациентам следует отдавать приоритет в длинном листе ожидания.

Дополнительная таблица 16. Рекомендации рабочей группы ЕАУ по хронической тазовой боли на время пандемии COVID

Трансплантация почки				
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
Определение	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния	Низкая вероятность ухудшения состояния при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния при отсрочке > 6 недель	Состояние, угрожающее жизни
Рекомендации в условиях COVID				
Все диагностические процедуры и рекомендации по хронической тазовой боли имеют низкий приоритет				
Лечение				
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
Определение	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния	Низкая вероятность ухудшения состояния при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния при отсрочке > 6 недель	Состояние, угрожающее жизни
Рекомендации в условиях COVID				
Простатический болевой синдром (ПБС)	• При ПБС показано мультимодальное и фенотипически направленное лечение • При ПБС показаны высокие дозы пентосана полисульфата • При ПБС показана акупунктура	• При длительности симптомов ПБС менее года антибактериальная терапия (хинолоны или тетрациклины) показана пациентам, которые не получали лечения, в течение минимум 6 недель • Пациентам с длительностью ПБС менее 1 года рекомендуется назначать α-блокаторы • При ПБС показаны НПВС, но следует учитывать отдаленные побочные эффекты		
Мочепузырный болевой синдром (МБС)	• Для лечения МБС показана подтип- и фенотип-ориентированная терапия • Наряду с пероральной терапией или более инвазивными методами лечения МБС показана мультимодальная поведенческая, физио- или психотерапия • Для лечения МБС показан пероральный пентосан полисульфат натрия • Пероральная терапия пентосаном полисульфатом показана в комбинации с подкожным введением гепарина, особенно при неэффективности монотерапии пентосаном полисульфатом • Перед более инвазивными вмешательствами показана внутрипузырная терапия гиалуроновой кислотой или хондроитином сульфатом • Перед более инвазивными вмешательствами показана внутрипузырная терапия лидокаином в комбинации с бикарбонатом натрия • Перед более инвазивными вмешательствами предлагайте внутрипузырное введение гепарина в виде монотерапии или в рамках комбинированного лечения • При неэффективности внутрипузырных инстилляций показано подслизистое введение ботулотоксина типа А в комбинации с гидродистензией • Перед более инвазивными вмешательствами показана нейромодуляция • Все аблативные методы являются последним вариантом терапии и должны проводиться хирургами, обладающими опытом в лечении МБС	• Для лечения МБС показан амитриптилин • Только при МБС 3С типа показана трансуретральная резекция (или коагуляция, или лазерная хирургия) измененной слизистой мочевого пузыря		

Мошоночный болевой синдром	• Для снижения риска мошоночной боли рекомендуется выполнять грыжепластику открытым, а не лапароскопическим доступом • Если при мошоночной боли эффективна блокада семенного канатика, таким пациентам показана микрохирургическая денервация семенного канатика			
Гинекологические аспекты хронической тазовой боли	• Необходимо привлекать гинеколога при хорошо диагностированной патологии для проведения таких методов лечения, как гормональная терапия или хирургические вмешательства • Для купирования боли при хронических заболеваниях показан многопрофильный подход			
Функциональная аноректальная боль	• Пациентам с тазовой болью показана биологическая петля обратной связи • При хроническом анальном болевом синдроме показано введение ботулинического токсина типа А и электрогальваническая стимуляция • При хроническом анальном болевом синдроме показана чрескожная электростимуляция большеберцового нерва • При хроническом анальном болевом синдроме показана сакральная нейромодуляция • При интермиттирующем хроническом анальном болевом синдроме показаны ингаляции с сальбутамолом			
Сексологические аспекты хронической тазовой боли	• Для лечения сексуальной дисфункции пациентам и их партнерам показаны поведенческие стратегии • Для улучшения качества жизни и сексуальной функции показана тренировка мышц тазового дна			
Психологические аспекты хронической тазовой боли	• При хронической тазовой боли, сопровождающейся выраженным психологическим дистрессом, показано сфокусированное психологическое лечение			
Дисфункция тазового дна	• Миофасциальная терапия является первой линией лечения • Биологическая петля обратной связи показана в качестве дополнения к физическим упражнениям пациентам с анальной болью, связанной с гиперактивностью тазового дна			
Применение опиатов при хронической/неострой урогенитальной боли	• Опиаты следует назначать после многопрофильного обследования и только при неэффективности всех других вариантов лечения			

Дополнительная таблица 17. Рекомендации рабочей группы ЕАУ по травме в урологии на время пандемии COVID

Диагностика, лечение и наблюдение				
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
Определение	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния	Низкая вероятность ухудшения состояния при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния при отсрочке > 6 недель	Состояние, угрожающее жизни
Рекомендации по травме почки в условиях COVID				
	Стабильным пациентам с травмой 1–2-й степени показано консервативное лечение в амбулаторных условиях, если это возможно	Стабильным пациентам с травмой 3–4-й степени показано консервативное лечение с ранней выпиской, если это возможно		• При травме почки высокой степени с активным кровотечением и стабильной гемодинамике показана селективная ангиоэмболизация, если доступна • При травме почки высокой степени и нестабильной гемодинамике показана ревизия с нефрэктомией
Уровень доказательности	3	3		3
Общие рекомендации по травме почки				
Ревизия почки проводится в операционной, но после нее можно раньше перевести больного из ПИТ, в то время как ангиоэмболизация требует тщательного наблюдения, как правило в условиях ПИТ, с риском рецидива кровотечения и необходимости ревизии. Подход должен быть индивидуальным. Полная эмболизация почки в кризисной ситуации выглядит обоснованной и может снизить нагрузки на ПИТ.				
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
Определение	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния	Низкая вероятность ухудшения состояния при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния при отсрочке > 6 недель	Состояние, угрожающее жизни
Рекомендации по травме мочеточника в условиях COVID				
			• При травме мочеточника в остром периоде показана только деривация мочи • Нефростомия предпочтительна перед стентированием, поскольку не требует общей анестезии и операционной. Если стент можно установить под флюороскопическим контролем вне операционной, это выглядит целесообразным вариантом, особенно для женщин • Реконструктивные операции необходимо отложить	

Уровень доказательности			3	
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
Определение	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния	Низкая вероятность ухудшения состояния при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния при отсрочке > 6 недель	Состояние, угрожающее жизни
Рекомендации по травме мочевого пузыря в условиях COVID				
	Консервативное: внебрюшинные или небольшие ятрогенные внутрибрюшинные разрывы			Экстренная ревизия и пластика: внутрибрюшной разрыв мочевого пузыря при тупой травме и любые проникающие ранения мочевого пузыря
Уровень доказательности	3			3
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
Определение	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния	Низкая вероятность ухудшения состояния при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния при отсрочке > 6 недель	Состояние, угрожающее жизни
Рекомендации по травме мочевого пузыря в условиях COVID				
	• При травме уретры показана установка уретрального катетера или цистостомы		Пре травме уретры, связанной с переломом костей таза, показана ранняя пластика в течение 7 дней (высокий приоритет)	
	• Показана отсроченная уретропластика (не ранее чем через 3 месяца), а ранняя уретропластика (в сроки от 2 дней до 6 недель) или эндоскопическое сопоставление краев уретры имеют низкий приоритет			
Уровень доказательности	2а–3		3	
Приоритет	Низкий приоритет	Средний приоритет	Высокий приоритет	Экстренное состояние
Определение	Маловероятно, что отсрочка на 6 месяцев приведет к ухудшению состояния	Низкая вероятность ухудшения состояния при отсрочке на 3–4 месяца	Высокая вероятность ухудшения состояния при отсрочке > 6 недель	Состояние, угрожающее жизни
Общие рекомендации при травме в условиях COVID				
	Консервативное лечение: непроникающие ранения без признаков разрыва		Травма с разрывом яичка, перелом полового члена и проникающие ранения половых органов представляют угрозу для функции органов и требуют хирургического лечения с высоким приоритетом	
Уровень доказательности			3	
Общие рекомендации				
В обычной ситуации применяются принципы контроля повреждений с целью стабилизации состояния и отсрочки реконструктивных операций, пока состояние пациента не будет оптимальным. В случае массового поражения, например как при сегодняшней пандемии SARS-CoV-2, когда нагрузка на систему здравоохранения превышает ее возможности, мы можем использовать аналогичные принципы с целью отложить плановые операции до более подходящего времени. Нефростома, например, позволяет дренировать почку в течение даже нескольких месяцев, до тех пор, пока планируется реконструктивная операция. Необходимо понимать, что мы не знаем, когда пандемия SARS-CoV-2 завершится, поэтому необходимо правильно информировать таких пациентов, как они могут обратиться за медицинской помощью в случае развития экстренного состояния (прямые телефонные номера и электронная почта).				

Список сокращений

ВГННТ – внутрипротоковая герминогенная неоплазия неклассифицированного типа
ВМП – верхние мочевыводящие пути
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон
ГОЯ – герминогенные опухоли яичка
ГТ – гормональная терапия
ДЛТ – дистанционная лучевая терапия
ДУВЛ – дистанционная ударно-волновая терапия
ЕАУ – Европейская ассоциация урологов
ЗГТ – заместительная гормональная терапия
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИРМП – инвазивный рак мочевого пузыря
КРРПЖ – кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы
КТ – компьютерная томография
ЛМС – лоханочно-мочеточниковый сегмент
ЛТ – лучевая терапия
МБС – мочепузырный болевой синдром
МИЭФ – международный индекс эректильной функции
мПКР – метастатический почечно-клеточный рак
МКБ – мочекаменная болезнь
мпМРТ – мультипараметрическая магнитно-резонансная томография
МРТ – магнитно-резонансная томография
МЦУГ – микционная цистоуретрография
НГОЯ – несеминомные герминогенные опухоли яичка
НИРМП – неинвазивный рак мочевого пузыря
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
ПБС – простатический болевой синдром
ПИТ – палата интенсивной терапии
ПКР – почечно-клеточный рак
ПМР – пузырно-мочеточниковый рефлюкс
ПРИ – пальцевое ректальное исследование
ПСА – простатический специфический антиген
РМП – рак мочевого пузыря
РПЖ – рак предстательной железы
СИЗ – средства индивидуальной защиты
СНМ – симптомы нарушенного мочеиспускания
ТУР – трансуретральная резекция
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФДЭ-5 – фосфодиэстераза 5-го типа
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ФУ – 5-фторурацил
ХГЧ – хорионический гонадотропин человека
ХТ – химиотерапия
ЭД – эректильная дисфункция
BEP – блеомицин, этопозид, цисплатин
COVID – болезнь, вызванная новой коронавирусной инфекцией 2019 г. GC – гемцитабин, цисплатин
IMDC – International Metastatic RCC Database Consortium (Международный консорциум баз данных по метастатическому почечно-клеточному раку)
MVAC – метотрексат, винбластин, адриамицин, цисплатин
PCG – паклитаксел, цисплатин, гемцитабин
VEGF – эндотелиальный фактор роста сосудов

Литература

[1] Worldometer COVID-19 Data. https://www.worldometers.info/coronavirus/2020.
[2] European Association of Urology Guidelines. 2020 Edition. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology Guidelines Office; 2020.
[3] Ficarra V., Novara G., Abrate A., Bartoletti R., Crestani A., De Nunzio C. et al. Urology practice during COVID-19 pandemic. Minerva urologica e nefrologica = The Italian journal of urology and nephrology. 2020.
[4] John T. Iceland lab's testing suggests 50% of coronavirus cases have no symptoms. https://edition.cnn.com/2020/04/01/europe/iceland-testing-coronavirus-intl/index.html: CNN; 2020.
[5] Day M. COVID-19: four fifths of cases are asymptomatic, China figures indicate. BMJ. 2020;369:m1375.
[6] Lei S., Jiangb F., Sua W., Chen C., Cei W. et al. Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. EClinicalMedicine 2020; prior to print.
[7] Mottrie A., Puliatti S., Mazzone E. ERUS - EAU Robotic Urology Section ERUS (EAU Robotic Urology Section) guidelines during COVID-19 emergency. https://uroweb.org/wp-content/uploads/ERUS-guidelines-for-COVID-def.pdf ERUS - EAU Robotic Urology SEction; 2020.
[8] Zheng M.H., Boni L., Fingerhut A. Minimally invasive surgery and the novel coronavirus outbreak: lessons learned in China and Italy. Annals of Surgery. 2020.
[9] Li C.I., Pai J.Y., Chen C.H. Characterization of smoke generated during the use of surgical knife in laparotomy surgeries. Journal of the Air & Waste Management Association (1995). 2020;70:324-332.
[10] WHO. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 2 March 2020. https://apps.who.int/iris/handle/10665/331329: World Health Organization; 2020.
[11] Ling Y., Xu S.B., Lin Y.X., Tian D., Zhu Z.Q., Dai F.H. et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. Chinese Medical Journal. 2020.
[12] WHO. Laboratory biosafety guidance related to coronavirus disease 2019 (COVID-19) Interim guidance 12 February 2020. https://apps.who.int/iris/handle/10665/331138: World Health Oranization; 2020.
[13] Yeo C., Kaushal S., Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? The lancet Gastroenterology & Hepatology. 2020;5:335-337.
[14] Ohannessian R., Duong T.A., Odone A. Global telemedicine implementation and integration within health systems to fight the COVID-19 pandemic: a call to action. JMIR public health and surveillance. 2020;6:e18810.
[15] Hollander J.E., Carr B.G. Virtually perfect? Telemedicine for COVID-19. The New England Journal of Medicine. 2020.
[16] SAGES and EAES Recommendations regarding surgical response to COVID-19 crisis. https://www.sages.org/recommendations-surgical-response-covid-19/2020.
[17] Brücher BLDM. COVID-19: Pandemic surgery guidance. 4open. 2020;3:1.
[18] WHO. Rational use of personal protective equipment (PPE) for coronavirus disease (COVID-19): interim guidance, 19 March 2020. O. https://apps.who.int/iris/handle/10665/331498.: World Health Oragnization; 2020.
[19] Organisations IC. Information, guidance and resources supporting the understanding and management of Coronavirus (COVID-19). https://icmanaesthesiacovid-19.org/: ICM Anaesthesia COVID-19; 2020.
[20] Ti L.K., Ang L.S., Foong T.W., Ng B.S.W. What we do when a COVID-19 patient needs an operation: operating room preparation and guidance. Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie. 2020.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К КЛИНИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО НЕИНВАЗИВНОМУ РАКУ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

1. Rouprêt, M., et al., EAU Guidelines on Urothelial Carcinomas of the Upper Urinary Tract, in EAUGuidelines 2020, European Association of Urology Guidelines Office Arnhem, The Netherlands.
https://uroweb.org/guideline/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/2
2. Witjes, J., et al., EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer, in EAUGuidelines. 2020, European Association of Urology Guidelines Office Arnhem, The Netherlands.
https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/3
3. Gakis, G., et al., Guidelines on Primary Urethral Carcinoma, in EAU Guidelines 2020, EuropeanAssociation of Urology Guidelines Office Arnhem, The Netherlands.
https://uroweb.org/guideline/primary-urethral-carcinoma/4
4. Babjuk, M., et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive BladderCancer (TaT1 and Carcinoma in situ) - 2019 Update. Eur Urol, 2019. 76: 639.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/273244285
5. Phillips, B. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy HowickMarch 2009.
https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidencemarch-2009/6
6. Guyatt, G.H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength ofrecommendations. BMJ, 2008. 336: 924.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/184369487
7. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336: 1049.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/184674138
8. Ferlay J, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0: Estimated cancer incidence, mortality and prevalenceworldwide in 2012. 2013. 2015. Accessed December 2019.
http://publications.iarc.fr/Databases/Iarc-Cancerbases/GLOBOCAN-2012-Estimated-Cancer-Incidence-Mortality-And-Prevalence-Worldwide-In-2012-V1.0-20129
9. Burger, M., et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. Eur Urol, 2013. 63: 234.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2287750210
10. Chavan, S., et al. International variations in bladder cancer incidence and mortality. Eur Urol, 2014. 66: 59.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2445159511
11. Comperat, E., et al. Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients lessthan 40 years old. Virchows Arch, 2015. 466: 589.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2569754012
12. Freedman, N.D., et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men andwomen. JAMA, 2011. 306: 737.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2184685513
13. van Osch, F.H., et al. Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladdercancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies. Int J Epidemiol, 2016. 45: 857.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2709774814
14. Colt, J.S., et al. A case-control study of occupational exposure to metalworking fluids and bladdercancer risk among men. Occup Environ Med, 2014. 71: 667.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2520131115
15. Pesch, B., et al. Screening for bladder cancer with urinary tumor markers in chemical workers withexposure to aromatic amines. Int Arch Occup Environ Health, 2013. 87: 715.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2412970616
16. Egbers, L., et al. The prognostic value of family history among patients with urinary bladder cancer.Int J Cancer, 2015. 136: 1117.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2497870217
17. Corral, R., et al. Comprehensive analyses of DNA repair pathways, smoking and bladder cancer riskin Los Angeles and Shanghai. Int J Cancer, 2014. 135: 335.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2438270136
NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) - LIMITED UPDATE MARCH 202018.
18. Figueroa, J.D., et al. Identification of a novel susceptibility locus at 13q34 and refinement ofthe 20p12.2 region as a multi-signal locus associated with bladder cancer risk in individuals ofEuropean ancestry. Hum Mol Genet, 2016. 25: 1203.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2673242719
19. Zhong, J.H., et al. Association between APE1 Asp148Glu polymorphism and the risk of urinarycancers: a meta-analysis of 18 case-control studies. Onco Targets Ther, 2016. 9: 1499.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2704211820
20. Al-Zalabani, A.H., et al. Modifiable risk factors for the prevention of bladder cancer: a systematicreview of meta-analyses. Eur J Epidemiol, 2016. 31: 811.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2700031221
21. Wu, J., et al. A Functional rs353293 Polymorphism in the Promoter of miR-143/145 Is Associatedwith a Reduced Risk of Bladder Cancer. PLoS One, 2016. 11: e0159115.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2743813122
22. Martin, C., et al. Familial Cancer Clustering in Urothelial Cancer: A Population-Based Case-ControlStudy. J Natl Cancer Inst, 2018. 110: 527.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2922830523
23. Steinmaus, C., et al. Increased lung and bladder cancer incidence in adults after in utero and earlylifearsenic exposure. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014. 23: 1529.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2485987124
24. Koutros, S., et al. Potential effect modifiers of the arsenic-bladder cancer risk relationship. Int JCancer, 2018. 143: 2640.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2998116825
25. Buckland, G., et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of bladder cancer in the EPICcohort study. Int J Cancer, 2014. 134: 2504.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2422676526
26. Liu, H., et al. Fruit and vegetable consumption and risk of bladder cancer: an updated meta-analysisof observational studies. Eur J Cancer Prev, 2015. 24: 508.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2564279127
27. Vieira, A.R., et al. Fruits, vegetables, and bladder cancer risk: a systematic review and metaanalysis.Cancer Med, 2015. 4: 136.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2546144128
28. Zhao, L., et al. Association of body mass index with bladder cancer risk: a dose-response metaanalysisof prospective cohort studies. Oncotarget, 2017. 8: 33990.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2838962529

29. Rossi, M., et al. Flavonoids and bladder cancer risk. Cancer Causes Control, 2019. 30: 527.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3090348530

30. Witlox, W.J.A., et al. An inverse association between the Mediterranean diet and bladder cancerrisk: a pooled analysis of 13 cohort studies. Eur J Nutr, 2019 [prior to print].
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3073756231

31. Tuccori, M., et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. BMJ,2016. 352: i1541.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2702938532

32. Teleka, S., et al. Risk of bladder cancer by disease severity in relation to metabolic factors andsmoking: A prospective pooled cohort study of 800,000 men and women. Int J Cancer, 2018. 143: 3071.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2975634333

33. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn., G.M.Brierley JD, Wittekind C, Editor. 2017, Wiley-Blackwell and UICC: New York, USA.
https://www.uicc.org/sites/main/files/private/TNM_Classification_of_Malignant_Tumours_Website_15%20MAy2011.pdf34

34. Otto, W., et al. WHO 1973 grade 3 and infiltrative growth pattern proved, aberrant E-cadherinexpression tends to be of predictive value for progression in a series of stage T1 high-grade bladdercancer after organ-sparing approach. Int Urol Nephrol, 2017. 49: 431.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2803561835

35. van Rhijn, B.W., et al. A new and highly prognostic system to discern T1 bladder cancer substage.Eur Urol, 2012. 61: 378.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2203677536

36. Moch, H., et al., WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4thedn. 2016, Lyon, France
https://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=1&codcol=70&codcch=4008
NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) - LIMITED UPDATE MARCH 2020 37.

37. Colombo, R., et al. Feasibility and Clinical Roles of Different Substaging Systems at First andSecond Transurethral Resection in Patients with T1 High-Grade Bladder Cancer. Eur Urol Focus,2018. 4: 87.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2875374638

38. Sauter G, al., Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias. In: WHOclassification of classification of tumours of the urinary system and male genital organs., A.F. SauterG, Amin M, Editors. 2004, IARCC Press: Lyon.
http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Iarc-Classification-Of-Tumours/Who-Classification-Of-Tumours-Of-The-Urinary-System-And-Male-Genital-Organs-201639

39. Soukup, V., et al. Prognostic Performance and Reproducibility of the 1973 and 2004/2016 WorldHealth Organization Grading Classification Systems in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: AEuropean Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel SystematicReview. Eur Urol, 2017. 72: 801.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2845766140

40. Hentschel, A.E., et al. Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential (PUN-LMP): Still ameaningful histo-pathological grade category for Ta, noninvasive bladder tumors in 2019? UrolOncol, 2019 [prior to print].
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3170414141

41. MacLennan, G.T., et al. Histologic grading of noninvasive papillary urothelial neoplasms. Eur Urol,2007. 51: 889.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1709514242

42. Sylvester, R.J., et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. Urology,2005. 66: 90.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1639941843

43. Lamm, D., et al. Updated concepts and treatment of carcinoma in situ. Urol Oncol, 1998. 4: 130.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2122721844

44. Witjes, J.A., et al. Review pathology in a diagnostic bladder cancer trial: effect of patient riskcategory. Urology, 2006. 67: 751.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1656699045

45. May, M., et al. Prognostic accuracy of individual uropathologists in noninvasive urinary bladdercarcinoma: a multicentre study comparing the 1973 and 2004 World Health Organisationclassifications. Eur Urol, 2010. 57: 850.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1934606346

46. van Rhijn, B.W., et al. Pathological stage review is indicated in primary pT1 bladder cancer. BJU Int,2010. 106: 206.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2000243947

47. Comperat, E., et al. An interobserver reproducibility study on invasiveness of bladder cancer usingvirtual microscopy and heatmaps. Histopathology, 2013. 63: 756.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2410281348

48. Mangrud, O.M., et al. Reproducibility and prognostic value of WHO1973 and WHO2004 gradingsystems in TaT1 urothelial carcinoma of the urinary bladder. PLoS One, 2014. 9: e83192.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2440928049

49. Veskimae, E., et al. What Is the Prognostic and Clinical Importance of Urothelial and NonurothelialHistological Variants of Bladder Cancer in Predicting Oncological Outcomes in Patients with Muscleinvasiveand Metastatic Bladder Cancer? A European Association of Urology Muscle Invasive andMetastatic Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. Eur Urol Oncol, 2019. 2: 625.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3160152250

50. Comperat, E.M., et al. Grading of Urothelial Carcinoma and The New "World Health OrganisationClassification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs 2016". Eur Urol Focus,2019. 5: 457.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2936685451

51. Comperat, E., et al. Micropapillary urothelial carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologicalanalysis of 72 cases. Pathology, 2010. 42: 650.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2108087452

52. Kaimakliotis, H.Z., et al. Plasmacytoid variant urothelial bladder cancer: is it time to update thetreatment paradigm? Urol Oncol, 2014. 32: 833.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2495492553

53. Willis, D.L., et al. Micropapillary bladder cancer: current treatment patterns and review of theliterature. Urol Oncol, 2014. 32: 826.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2493127038
NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) - LIMITED UPDATE MARCH 2020.

54. Beltran, A.L., et al. Clinicopathological characteristics and outcome of nested carcinoma of theurinary bladder. Virchows Arch, 2014. 465: 199.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2487875755

55. Soave, A., et al. Does the extent of variant histology affect oncological outcomes in patients withurothelial carcinoma of the bladder treated with radical cystectomy? Urol Oncol, 2015. 33: 21 e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2546530156

56. Masson-Lecomte, A., et al. Oncological outcomes of advanced muscle-invasive bladder cancer witha micropapillary variant after radical cystectomy and adjuvant platinum-based chemotherapy. WorldJ Urol, 2015. 33: 1087.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2517901157

57. Seisen, T., et al. Impact of histological variants on the outcomes of nonmuscle invasive bladdercancer after transurethral resection. Curr Opin Urol, 2014. 24: 524.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2505102158

58. Willis, D.L., et al. Clinical outcomes of cT1 micropapillary bladder cancer. J Urol, 2015. 193: 1129.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2525493659

59. Kim, H.S., et al. Presence of lymphovascular invasion in urothelial bladder cancer specimens aftertransurethral resections correlates with risk of upstaging and survival: a systematic review andmeta-analysis. Urol Oncol, 2014. 32: 1191.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2495410860

60. Tilki, D., et al. Lymphovascular invasion is independently associated with bladder cancer recurrenceand survival in patients with final stage T1 disease and negative lymph nodes after radical cystectomy.BJU Int, 2013. 111: 1215.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2318162361

61. Martin-Doyle, W., et al. Improving selection criteria for early cystectomy in high-grade t1 bladdercancer: a meta-analysis of 15,215 patients. J Clin Oncol, 2015. 33: 643.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2555981062

62. Mari, A., et al. A systematic review and meta-analysis of the impact of lymphovascular invasion inbladder cancer transurethral resection specimens. BJU Int, 2019. 123: 11.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2980738763

63. D'Andrea, D. et al. Accurate prediction of progression to muscle-invasive disease in patients withpT1G3 bladder cancer: A clinical decision-making tool. Urol Oncol, 2018. 36: 239.e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2950694164

64. Burger, M., et al. Prediction of progression of non-muscle-invasive bladder cancer by WHO 1973and 2004 grading and by FGFR3 mutation status: a prospective study. Eur Urol, 2008. 54: 835.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1816626265

65. Fristrup, N., et al. Cathepsin E, maspin, Plk1, and survivin are promising prognostic protein markersfor progression in non-muscle invasive bladder cancer. Am J Pathol, 2012. 180: 1824.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2244995366

66. Palou, J., et al. Protein expression patterns of ezrin are predictors of progression in T1G3 bladdertumours treated with nonmaintenance bacillus Calmette-Guerin. Eur Urol, 2009. 56: 829.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1892662067

67. van Rhijn, B.W., et al. The FGFR3 mutation is related to favorable pT1 bladder cancer. J Urol, 2012.187: 310.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2209998968

68. Remy, E., et al. A Modeling Approach to Explain Mutually Exclusive and Co-Occurring GeneticAlterations in Bladder Tumorigenesis. Cancer Res, 2015. 75: 4042.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2623878369

69. Dyrskjot, L., et al. Prognostic Impact of a 12-gene Progression Score in Non-muscle-invasiveBladder Cancer: A Prospective Multicentre Validation Study. Eur Urol, 2017. 72: 461.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2858331270

70. Marzouka, N.A., et al. A validation and extended description of the Lund taxonomy for urothelialcarcinoma using the TCGA cohort. Sci Rep, 2018. 8: 3737.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2948737771

71. Ramirez, D., et al. Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower diseasestage in patients with newly diagnosed bladder cancer. BJU Int, 2016. 117: 783.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2643537872

72. Trinh, T.W., et al. Bladder cancer diagnosis with CT urography: test characteristics and reasons forfalse-positive and false-negative results. Abdom Radiol (NY), 2018. 43: 663.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28677000
NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) - LIMITED UPDATE MARCH 2020 39.

73. Nolte-Ernsting, C., et al. Understanding multislice CT urography techniques: Many roads lead toRome. Eur Radiol, 2006. 16: 2670.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1695337374

74. Goessl, C., et al. Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? J Urol,1997. 157: 480.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/899633875

75. Palou, J., et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficialbladder cancer and upper urinary tract tumor. J Urol, 2005. 174: 859.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1609397076

76. Holmang, S., et al. Long-term followup of a bladder carcinoma cohort: routine followup urography isnot necessary. J Urol, 1998. 160: 45.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/962860277

77. Millan-Rodriguez, F., et al. Upper urinary tract tumors after primary superficial bladder tumors:prognostic factors and risk groups. J Urol, 2000. 164: 1183.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1099236278

78. Choyke, P.L. Radiologic evaluation of hematuria: guidelines from the American College ofRadiology's appropriateness criteria. Am Fam Physician, 2008. 78: 347.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1871195079

79. Hilton, S., et al. Recent advances in imaging cancer of the kidney and urinary tract. Surg Oncol ClinN Am, 2014. 23: 863.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2524605380

80. Panebianco, V., et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Bladder Cancer:Development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). Eur Urol, 2018. 74: 294.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2975500681

81. Yafi, F.A., et al. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and otherurinary biomarkers for bladder cancer. Urol Oncol, 2015. 33: 66 e25.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2503748382

82. Tetu, B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. Mod Pathol, 2009. 22 Suppl 2: S53.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1949485383

83. Raitanen, M.P., et al. Differences between local and review urinary cytology in diagnosis of bladdercancer. An interobserver multicenter analysis. Eur Urol, 2002. 41: 284.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1218022984

84. Karakiewicz, P.I., et al. Institutional variability in the accuracy of urinary cytology for predictingrecurrence of transitional cell carcinoma of the bladder. BJU Int, 2006. 97: 997.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1654234285

85. Rosenthal D.L., et al., The Paris System for Reporting Urinary Cytology. 2016, Switzerland.
http://www.springer.com/us/book/978331922863186

86. Cowan, M.L., et al. Improved risk stratification for patients with high-grade urothelial carcinoma followingapplication of the Paris System for Reporting Urinary Cytology. Cancer Cytopathol, 2017. 125: 427.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2827284287

87. Meilleroux, J., et al. One year of experience using the Paris System for Reporting Urinary Cytology.Cancer Cytopathol, 2018. 126: 430.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2966368288

88. Burton, J.L., et al. Demand management in urine cytology: a single cytospin slide is sufficient. J ClinPathol, 2000. 53: 718.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1104106589

89. Nabi, G., et al. Suspicious urinary cytology with negative evaluation for malignancy in the diagnosticinvestigation of haematuria: how to follow up? J Clin Pathol, 2004. 57: 365.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1504773790

90. Soria, F., et al. An up-to-date catalog of available urinary biomarkers for the surveillance of nonmuscleinvasive bladder cancer. World J Urol, 2018. 36: 1981.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2993152691

91. Lokeshwar, V.B., et al. Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel onbladder tumor markers. Urology, 2005. 66: 35.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1639941592

92. van Rhijn, B.W., et al. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. Eur Urol,2005. 47: 736.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1592506740
NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) - LIMITED UPDATE MARCH 2020.

93. Lotan, Y., et al. Considerations on implementing diagnostic markers into clinical decision making inbladder cancer. Urol Oncol, 2010. 28: 441.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2061028194

94. Hajdinjak, T. UroVysion FISH test for detecting urothelial cancers: meta-analysis of diagnosticaccuracy and comparison with urinary cytology testing. Urol Oncol, 2008. 26: 646.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1836710995

95. Schlomer, B.J., et al. Prospective validation of the clinical usefulness of reflex fluorescence in situhybridization assay in patients with atypical cytology for the detection of urothelial carcinoma of thebladder. J Urol, 2010. 183: 62.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1991382296

96. Kamat, A.M., et al. Prospective trial to identify optimal bladder cancer surveillance protocol:reducing costs while maximizing sensitivity. BJU Int, 2011. 108: 1119.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2142647497

97. Kavalieris, L., et al. Performance Characteristics of a Multigene Urine Biomarker Test for Monitoringfor Recurrent Urothelial Carcinoma in a Multicenter Study. J Urol, 2017. 197: 1419.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2798653298

98. Beukers, W., et al. FGFR3, TERT and OTX1 as a Urinary Biomarker Combination for Surveillance ofPatients with Bladder Cancer in a Large Prospective Multicenter Study. J Urol, 2017. 197: 1410.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2804901199

99. Ribal, M.J., et al. Gene expression test for the non-invasive diagnosis of bladder cancer: Aprospective, blinded, international and multicenter validation study. Eur J Cancer, 2016. 54: 131.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26761785100

100. Critelli, R., et al. Detection of multiple mutations in urinary exfoliated cells from male bladder cancerpatients at diagnosis and during follow-up. Oncotarget, 2016. 7: 67435.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27611947101

101. Roperch, J.P., et al. Promoter hypermethylation of HS3ST2, SEPTIN9 and SLIT2 combined withFGFR3 mutations as a sensitive/specific urinary assay for diagnosis and surveillance in patients withlow or high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. BMC Cancer, 2016. 16: 704.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27586786102

102. Ward, D.G., et al. Multiplex PCR and Next Generation Sequencing for the Non-Invasive Detection ofBladder Cancer. PLoS One, 2016. 11: e0149756.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26901314103

103. van der Aa, M.N., et al. Microsatellite analysis of voided-urine samples for surveillance of low-gradenon-muscle-invasive urothelial carcinoma: feasibility and clinical utility in a prospective multicenter study(Cost-Effectiveness of Follow-Up of Urinary Bladder Cancer trial [CEFUB]). Eur Urol, 2009. 55: 659.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18501499104

104. Roupret, M., et al. A comparison of the performance of microsatellite and methylation urine analysisfor predicting the recurrence of urothelial cell carcinoma, and definition of a set of markers byBayesian network analysis. BJU Int, 2008. 101: 1448.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18325051105

105. Todenhofer, T., et al. Prognostic relevance of positive urine markers in patients with negativecystoscopy during surveillance of bladder cancer. BMC Cancer, 2015. 15: 155.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25884545106

106. Grossman, H.B., et al. Detection of bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. JAMA,2005. 293: 810.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15713770107

107. Kim, P.H., et al. Reflex fluorescence in situ hybridization assay for suspicious urinary cytology inpatients with bladder cancer with negative surveillance cystoscopy. BJU Int, 2014. 114: 354.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24128299108

108. Palou, J., et al. Management of Patients with Normal Cystoscopy but Positive Cytology or UrineMarkers. Eur Urol Oncol, 2019 [prior to print].
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31331861109

109. Dudderidge, T., et al. A Novel, non-invasive Test Enabling Bladder Cancer Detection in UrineSediment of Patients Presenting with Haematuria-A Prospective Multicentre Performance Evaluationof ADXBLADDER. Eur Urol Oncol, 2019 [prior to print].
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31307961110

110. Valenberg, F., et al. Prospective Validation of an mRNA-based Urine Test for Surveillance of Patientswith Bladder Cancer. Eur Urol, 2019. 75: 853.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30553612
NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) - LIMITED UPDATE MARCH 2020 41.

111. D'Andrea, D., et al. Diagnostic accuracy, clinical utility and influence on decision-making of amethylation urine biomarker test in the surveillance of non-muscle-invasive bladder cancer. BJU Int,2019. 123: 959.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30653818112

112. Konety, B. Evaluation of Cxbladder and Adjudication of Atypical Cytology and EquivocalCystoscopy. Eur Urol 2019. 76: 238.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31103391113

113. Starke, N., et al. Long-term outcomes in a high-risk bladder cancer screening cohort. BJU Int,2016. 117: 611.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25891519114

114. Roobol, M.J., et al. Feasibility study of screening for bladder cancer with urinary molecular markers(the BLU-P project). Urol Oncol, 2010. 28: 686.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21062653115

115. Babjuk, M., et al. Urinary cytology and quantitative BTA and UBC tests in surveillance of patientswith pTapT1 bladder urothelial carcinoma. Urology, 2008. 71: 718.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18387400116

116. van der Aa, M.N., et al. Cystoscopy revisited as the gold standard for detecting bladder cancerrecurrence: diagnostic review bias in the randomized, prospective CEFUB trial. J Urol, 2010. 183: 76.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19913254117

117. Kurth, K.H., et al. Current methods of assessing and treating carcinoma in situ of the bladder with orwithout involvement of the prostatic urethra. Int J Urol, 1995. 2 Suppl 2: 8.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7553309118

118. Krajewski, W., et al. How different cystoscopy methods influence patient sexual satisfaction, anxiety,and depression levels: a randomized prospective trial. Qual Life Res, 2017. 26: 625.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28050795119

119. Aaronson, D.S., et al. Meta-analysis: does lidocaine gel before flexible cystoscopy provide painrelief? BJU Int, 2009. 104: 506.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19239453120

120. Kramer, M.W., et al. Current Evidence of Transurethral En-bloc Resection of Nonmuscle InvasiveBladder Cancer. Eur Urol Focus, 2017. 3: 567.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28753835121

121. Suarez-Ibarrola, R., et al. Surgical checklist impact on recurrence-free survival of patients with nonmuscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral resection of bladder tumour. BJU Int,2019. 123: 646.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30248235122

122. Anderson, C., et al. A 10-Item Checklist Improves Reporting of Critical Procedural Elements duringTransurethral Resection of Bladder Tumor. J Urol, 2016. 196: 1014.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27044571123

123. Brausi, M., et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stageTa T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. EurUrol, 2002. 41: 523.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074794124

124. Richterstetter, M., et al. The value of extended transurethral resection of bladder tumour (TURBT) inthe treatment of bladder cancer. BJU Int, 2012. 110: E76.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22313727125

125. Kramer, M.W., et al. En bloc resection of urothelium carcinoma of the bladder (EBRUC): a Europeanmulticenter study to compare safety, efficacy, and outcome of laser and electrical en bloctransurethral resection of bladder tumor. World J Urol, 2015. 33: 1937.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25910478126

126. Hurle, R., et al. "En Bloc" Resection of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Prospective SinglecenterStudy. Urology, 2016. 90: 126.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26776561127

127. Migliari, R., et al. Thulium Laser Endoscopic En Bloc Enucleation of Nonmuscle-Invasive BladderCancer. J Endourol, 2015. 29: 1258.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26102556128

128. Zhang, X.R., et al. Two Micrometer Continuous-Wave Thulium Laser Treating Primary Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Is It Feasible? A Randomized Prospective Study. Photomed Laser Surg,2015. 33: 517.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2639702942
NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) - LIMITED UPDATE MARCH 2020

129. Mariappan, P., et al. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resectionof bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of earlyrecurrence, and is dependent on operator experience. Eur Urol, 2010. 57: 843.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19524354130

130. Mariappan, P., et al. Good quality white-light transurethral resection of bladder tumours(GQ-WLTURBT) with experienced surgeons performing complete resections and obtaining detrusormuscle reduces early recurrence in new non-muscle-invasive bladder cancer: validation across timeand place and recommendation for benchmarking. BJU Int, 2012. 109: 1666.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22044434131

131. Neumann, E., et al. Transurethral Resection of Bladder Tumors: Next-generation Virtual RealityTraining for Surgeons. Eur Urol Focus, 2018.5: 906.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29802051132

132. Bolat, D., et al. Comparing the short-term outcomes and complications of monopolar andbipolar transurethral resection of non-muscle invasive bladder cancers: a prospective, randomized,controlled study. Arch Esp Urol, 2016. 69: 225.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27291558133

133. Teoh, J.Y., et al. Comparison of Detrusor Muscle Sampling Rate in Monopolar and BipolarTransurethral Resection of Bladder Tumor: A Randomized Trial. Ann Surg Oncol, 2017. 24: 1428.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27882470134

134. Venkatramani, V., et al. Monopolar versus bipolar transurethral resection of bladder tumors: a singlecenter, parallel arm, randomized, controlled trial. J Urol, 2014. 191: 1703.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24333244135

135. Sugihara, T., et al. Comparison of Perioperative Outcomes including Severe Bladder Injury betweenMonopolar and Bipolar Transurethral Resection of Bladder Tumors: A Population Based Comparison.J Urol, 2014. 192: 1355.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24893311136

136. Xu, Y., et al. Comparing the treatment outcomes of potassium-titanyl-phosphate laser vaporizationand transurethral electroresection for primary nonmuscle-invasive bladder cancer: A prospective,randomized study. Lasers Surg Med, 2015. 47: 306.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25864416137

137. Planelles Gomez, J., et al. Holmium YAG Photocoagulation: Safe and Economical Alternative toTransurethral Resection in Small Nonmuscle-Invasive Bladder Tumors. J Endourol, 2017. 31: 674.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28462594138

138. Picozzi, S.C., et al. Is it oncologically safe performing simultaneous transurethral resection of thebladder and prostate? A meta-analysis on 1,234 patients. Int Urol Nephrol, 2012. 44: 1325.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22710969139

139. Tsivian, A., et al. Simultaneous transurethral resection of bladder tumor and benign prostatichyperplasia: hazardous or a safe timesaver? J Urol, 2003. 170: 2241.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14634388140

140. van der Meijden, A., et al. Significance of bladder biopsies in Ta,T1 bladder tumors: a report fromthe EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. EORTC-GU Group Superficial BladderCommittee. Eur Urol, 1999. 35: 267.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10419345141

141. Hara, T., et al. Risk of concomitant carcinoma in situ determining biopsy candidates among primarynon-muscle-invasive bladder cancer patients: retrospective analysis of 173 Japanese cases. Int JUrol, 2009. 16: 293.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19207607142

142. Palou, J., et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factorsfor recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treatedwith bacillus Calmette-Guerin. Eur Urol, 2012. 62: 118.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22101115143

143. Mungan, M.U., et al. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitionalcell carcinoma of the bladder. Eur Urol, 2005. 48: 760.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16005563144

144. Brant, A., et al. Prognostic implications of prostatic urethral involvement in non-muscle-invasivebladder cancer. World J Urol, 2019. 37: 2683.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30850856145

145. Huguet, J., et al. Cystectomy in patients with high risk superficial bladder tumors who fail intravesicalBCG therapy: pre-cystectomy prostate involvement as a prognostic factor. Eur Urol, 2005. 48: 53.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15967252
NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) - LIMITED UPDATE MARCH 2020 43.

146. Kausch, I., et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematicreview and cumulative analysis of prospective studies. Eur Urol, 2010. 57: 595.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20004052147

147. Mowatt, G., et al. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy:Systematic review and meta-analysis. Int J Technol Assess Health Care, 2011. 27: 3.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21262078148

148. Neuzillet, Y., et al. Assessment of diagnostic gain with hexaminolevulinate (HAL) in the setting ofnewly diagnosed non-muscle-invasive bladder cancer with positive results on urine cytology. UrolOncol, 2014. 32: 1135.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25023786149

149. Draga, R.O., et al. Photodynamic diagnosis (5-aminolevulinic acid) of transitional cell carcinoma afterbacillus Calmette-Guerin immunotherapy and mitomycin C intravesical therapy. Eur Urol, 2010. 57: 655.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19819064150

150. Ray, E.R., et al. Hexylaminolaevulinate fluorescence cystoscopy in patients previously treated withintravesical bacille Calmette-Guerin. BJU Int, 2010. 105: 789.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19832725151

151. Chou, R., et al. Comparative Effectiveness of Fluorescent Versus White Light Cystoscopy for InitialDiagnosis or Surveillance of Bladder Cancer on Clinical Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol, 2017. 197: 548.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27780784152

152. Rolevich, A.I., et al. Results of a prospective randomized study assessing the efficacy of fluorescentcystoscopy-assisted transurethral resection and single instillation of doxorubicin in patients withnon-muscle-invasive bladder cancer. World J Urol, 2017. 35: 745.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27604374153

153. Zheng, C., et al. Narrow band imaging diagnosis of bladder cancer: systematic review and metaanalysis.BJU Int, 2012. 110: E680.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22985502154

154. Drejer, D., et al. Clinical relevance of narrow-band imaging in flexible cystoscopy: the DaBlaCa-7study. Scand J Urol, 2017. 51: 120.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28266904155

155. Ye, Z., et al. A comparison of NBI and WLI cystoscopy in detecting non-muscle-invasive bladdercancer: A prospective, randomized and multi-center study. Sci Rep, 2015. 5: 10905.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26046790156

156. Kim, S.B., et al. Detection and recurrence rate of transurethral resection of bladder tumors bynarrow-band imaging: Prospective, randomized comparison with white light cystoscopy. InvestigClin Urol, 2018. 59: 98.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29520385157

157. Naito, S., et al. The Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) MulticentreRandomised Trial of Narrow Band Imaging-Assisted Transurethral Resection of Bladder Tumour(TURBT) Versus Conventional White Light Imaging-Assisted TURBT in Primary Non-Muscle-invasiveBladder Cancer Patients: Trial Protocol and 1-year Results. Eur Urol, 2016. 70: 506.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27117749158

158. Liem, E., et al. Validation of Confocal Laser Endomicroscopy Features of Bladder Cancer: The NextStep Towards Real-time Histologic Grading. Eur Urol Focus, 2018. 6: 81.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30033066159

159. Kamphuis, G.M., et al. Comparing Image Perception of Bladder Tumors in Four Different StorzProfessional Image Enhancement System Modalities Using the iSPIES App. J Endourol, 2016. 30: 602.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26743929160

160. Cumberbatch, M.G.K., et al. Repeat Transurethral Resection in Non-muscle-invasive BladderCancer: A Systematic Review. Eur Urol, 2018. 73: 925.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29523366161

161. Naselli, A., et al. Role of Restaging Transurethral Resection for T1 Non-muscle invasive BladderCancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol Focus, 2018. 4: 558.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28753839162

162. Grimm, M.O., et al. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: along-term observational study. J Urol, 2003. 170: 433.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12853793163

163. Divrik, R.T., et al. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression ratesin patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective,randomized clinical trial. J Urol, 2006. 175: 1641.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1660072044
NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) - LIMITED UPDATE MARCH 2020.

164. Sfakianos, J.P., et al. The effect of restaging transurethral resection on recurrence and progressionrates in patients with nonmuscle invasive bladder cancer treated with intravesical bacillus Calmette-Guerin. J Urol, 2014. 191: 341.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23973518165

165. Hashine, K., et al. Results of second transurethral resection for high-grade T1 bladder cancer. Urol Ann,2016. 8: 10.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26834394166

166. Dalbagni, G., et al. Clinical outcome in a contemporary series of restaged patients with clinical T1bladder cancer. Eur Urol, 2009. 56: 903.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19632765167

167. Bishr, M., et al. Tumour stage on re-staging transurethral resection predicts recurrence andprogression-free survival of patients with high-risk non-muscle invasive bladder cancer. Can UrolAssoc J, 2014. 8: E306.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24940455168

168. Palou, J., et al. Recurrence, progression and cancer-specific mortality according to stage at re-TURin T1G3 bladder cancer patients treated with BCG: not as bad as previously thought. World J Urol,2018. 36: 1621.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29721611169

169. Gontero, P., et al. The impact of re-transurethral resection on clinical outcomes in a large multicentrecohort of patients with T1 high-grade/Grade 3 bladder cancer treated with bacille Calmette-Guerin.BJU Int, 2016. 118: 44.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26469362170

170. Baltaci, S., et al. Significance of the interval between first and second transurethral resection onrecurrence and progression rates in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancertreated with maintenance intravesical Bacillus Calmette-Guerin. BJU Int, 2015. 116: 721.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25715815171

171. Paner, G.P., et al. Challenges in Pathologic Staging of Bladder Cancer: Proposals for FreshApproaches of Assessing Pathologic Stage in Light of Recent Studies and Observations Pertainingto Bladder Histoanatomic Variances. Adv Anat Pathol, 2017. 24: 113.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28398951172

172. Grignon D., et al. Carcinoma of the Bladder, Histopathology Reporting Guide, 1st Edition. 2018,International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR), Sydney, Australia.
https://www.rcpa.edu.au/Library/Practising-Pathology/Structured-Pathology-Reporting-of-Cancer/Public-Consultation/docs/Carcinoma-of-the-Urinary-Bladder.aspx173

173. Grignon D., et al. Urinary Tract Carcinoma Biopsy and Transurethral Resection Specimen (TNM8).2019. International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR), Sydney, Australia.
http://www.iccr-cancer.org/datasets/published-datasets/urinary-male-genital/urinary-tractcarcinoma-biopsy-and-transurethral-r174

174. Sylvester, R.J., et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTCtrials. Eur Urol, 2006. 49: 466.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16442208175

175. Lammers, R.J., et al. Prediction model for recurrence probabilities after intravesical chemotherapy inpatients with intermediate-risk non-muscle-invasive bladder cancer, including external validation. WorldJ Urol, 2016. 34: 173.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26025189176

176. Fernandez-Gomez, J., et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence andprogression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. J Urol,2009. 182: 2195.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19758621177

177. van Rhijn, B.W., et al. Molecular grade (FGFR3/MIB-1) and EORTC risk scores are predictive inprimary non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol, 2010. 58: 433.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20646825178

178. Fernandez-Gomez, J., et al. The EORTC tables overestimate the risk of recurrence and progressionin patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin: externalvalidation of the EORTC risk tables. Eur Urol, 2011. 60: 423.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21621906179

179. Cambier, S., et al. EORTC Nomograms and Risk Groups for Predicting Recurrence, Progression, andDisease-specific and Overall Survival in Non-Muscle-invasive Stage Ta-T1 Urothelial Bladder CancerPatients Treated with 1-3 Years of Maintenance Bacillus Calmette-Guerin. Eur Urol, 2016. 69: 60.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26210894
NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) - LIMITED UPDATE MARCH 2020 45.

180. Gontero, P., et al. Prognostic factors and risk groups in T1G3 non-muscle-invasive bladder cancerpatients initially treated with Bacillus Calmette-Guerin: results of a retrospective multicenter study of2451 patients. Eur Urol, 2015. 67: 74.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25043942181

181. Voskuilen, C.S., et al. Urothelial Carcinoma in Bladder Diverticula: A Multicenter Analysis ofCharacteristics and Clinical Outcomes. Eur Urol Focus, 2018 [prior to print].
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30559065182

182. Palou, J., et al. Recurrence at three months and high-grade recurrence as prognostic factor ofprogression in multivariate analysis of T1G2 bladder tumors. Urology, 2009. 73: 1313.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19362341183

183. Alkhateeb, S.S., et al. Long-term prognostic value of the combination of EORTC risk groupcalculator and molecular markers in non-muscle-invasive bladder cancer patients treated withintravesical Bacille Calmette-Guerin. Urol Ann, 2011. 3: 119.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21976923184

184. Vartolomei, M.D., et al. Prognostic role of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) inpatients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC): A systematic review and meta-analysis.Urol Oncol, 2018. 36: 389.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29884342185

185. Lamm, D.L. Carcinoma in situ. Urol Clin North Am, 1992. 19: 499.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1636234186

186. Losa, A., et al. Low dose bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder: long-termresults. J Urol, 2000. 163: 68.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10604316187

187. Griffiths, T.R., et al. Treatment of carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette-Guerin withoutmaintenance. J Urol, 2002. 167: 2408.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992047188

188. Takenaka, A., et al. Clinical outcomes of bacillus Calmette-Guerin instillation therapy for carcinomain situ of urinary bladder. Int J Urol, 2008. 15: 309.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18380817189

189. Solsona, E., et al. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor forprogression in patients with high risk superficial bladder cancer. J Urol, 2000. 164: 685.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10953125190

190. van Gils-Gielen, R.J., et al. Risk factors in carcinoma in situ of the urinary bladder. Dutch South EastCooperative Urological Group. Urology, 1995. 45: 581.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7716838191

191. Lammers, R.J., et al. Smoking status is a risk factor for recurrence after transurethral resection ofnon-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol, 2011. 60: 713.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21794974192

192. Rink, M., et al. Smoking reduces the efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guerinimmunotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol, 2012. 62: 1204.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22980442193

193. Rink, M., et al. Impact of smoking on outcomes of patients with a history of recurrent nonmuscleinvasive bladder cancer. J Urol, 2012. 188: 2120.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23083868194

194. Crivelli, J.J., et al. Effect of smoking on outcomes of urothelial carcinoma: a systematic review of theliterature. Eur Urol, 2014. 65: 742.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23810104195

195. Muller, J., et al. Trends in the risk of second primary cancer among bladder cancer survivors: apopulation-based cohort of 10 047 patients. BJU Int, 2016. 118: 53.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26469096196

196. Soloway, M.S., et al. Urothelial susceptibility to tumor cell implantation: influence of cauterization.Cancer, 1980. 46: 1158.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7214299197

197. Pan, J.S., et al. Inhibition of implantation of murine bladder tumor by thiotepa in cauterized bladder.J Urol, 1989. 142: 1589.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2511340198

198. Brocks, C.P., et al. Inhibition of tumor implantation by intravesical gemcitabine in a murine model ofsuperficial bladder cancer. J Urol, 2005. 174: 1115.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1609407646
NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) - LIMITED UPDATE MARCH 2020.

199. Oosterlinck, W., et al. A prospective European Organization for Research and Treatment of CancerGenitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a singleintravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of thebladder. J Urol, 1993. 149: 749.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8455236200

200. Sylvester, R.J., et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of RandomizedTrials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection withTransurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder:Which Patients Benefit from the Instillation? Eur Urol, 2016. 69: 231.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26091833201

201. Sylvester, R.J., et al. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases therisk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published resultsof randomized clinical trials. J Urol, 2004. 171: 2186.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126782202

202. Abern, M.R., et al. Perioperative intravesical chemotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer:a systematic review and meta-analysis. J Natl Compr Canc Netw, 2013. 11: 477.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23584348203

203. Perlis, N., et al. Immediate post-transurethral resection of bladder tumor intravesical chemotherapyprevents non-muscle-invasive bladder cancer recurrences: an updated meta-analysis on 2548patients and quality-of-evidence review. Eur Urol, 2013. 64: 421.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23830475204

204. Messing, E.M., et al. Effect of Intravesical Instillation of Gemcitabine vs Saline ImmediatelyFollowing Resection of Suspected Low-Grade Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer on TumorRecurrence: SWOG S0337 Randomized Clinical Trial. Jama, 2018. 319: 1880. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29801011205

205. Bohle, A., et al. Single postoperative instillation of gemcitabine in patients with non-muscle-invasivetransitional cell carcinoma of the bladder: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIImulticentre study. Eur Urol, 2009. 56: 495. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19560257206

206. Mahran, A., et al. Bladder irrigation after transurethral resection of superficial bladder cancer: asystematic review of the literature. Can J Urol, 2018. 25: 9579. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30553282207

207. Zhou, Z., et al. Meta-analysis of efficacy and safety of continuous saline bladder irrigation compared withintravesical chemotherapy after transurethral resection of bladder tumors. World J Urol, 2019. 37: 1075. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30612154208

208. Pode, D., et al. The mechanism of human bladder tumor implantation in an in vitro model. J Urol,1986. 136: 482. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3525861209

209. Bohle, A., et al. Inhibition of bladder carcinoma cell adhesion by oligopeptide combinations in vitroand in vivo. J Urol, 2002. 167: 357. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11743356210

210. Gofrit, O.N., et al. The natural history of bladder carcinoma in situ after initial response to bacillusCalmette-Guerin immunotherapy. Urol Oncol, 2009. 27: 258. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18440839211

211. Karsh, L., et al. Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled Studies Evaluating Apaziquone (E09,Qapzola) Intravesical Instillation Post Transurethral Resection of Bladder Tumors for the Treatment ofLow-risk Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. Bladder Cancer, 2018. 4: 293. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30112440212

212. Oddens, J.R., et al. One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1bladder cancer patients. Is it always safe? Eur Urol, 2004. 46: 336. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15306104213

213. Elmamoun, M.H., et al. Destruction of the bladder by single dose Mitomycin C for low-stage transitionalcell carcinoma (TCC)--avoidance, recognition, management and consent. BJU Int, 2014. 113: E34. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24053461214

214. Tolley, D.A., et al. The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosedsuperficial bladder cancer: a further report with 7 years of follow up. J Urol, 1996. 155: 1233. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8632538215

215. Huncharek, M., et al. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficialtransitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. Anticancer Res, 2001. 21: 765. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11299841
NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) - LIMITED UPDATE MARCH 2020 47.

216. Bohle, A., et al. Intravesical bacille Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladdercancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. Urology, 2004. 63: 682. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15072879217

217. Sylvester, R.J., et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patientswith superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials.J Urol, 2002. 168: 1964. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394686218

218. Malmstrom, P.U., et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome ofrandomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for nonmuscle-invasive bladder cancer. Eur Urol, 2009. 56: 247. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19409692219

219. Sylvester, R.J., et al. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin, and bacillusCalmette-Guerin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelialcarcinoma of the bladder. Eur Urol, 2010. 57: 766. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20034729220

220. Shang, P.F., et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin versus epirubicin for Ta and T1 bladdercancer. Cochrane Database Syst Rev, 2011: CD006885. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21563157221

221. Bosschieter, J., et al. Value of an Immediate Intravesical Instillation of Mitomycin C in Patientswith Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Prospective Multicentre Randomised Study in 2243patients. Eur Urol, 2018. 73: 226. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28705539222

222. Bouffioux, C., et al. Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladdercarcinoma: results of 2 European Organization for Research and Treatment of Cancer randomizedtrials with mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and shorttermversus long-term treatment. European Organization for Research and Treatment of CancerGenitourinary Group. J Urol, 1995. 153: 934. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7853578223

223. Kaasinen, E., et al. Factors explaining recurrence in patients undergoing chemoimmunotherapyregimens for frequently recurring superficial bladder carcinoma. Eur Urol, 2002. 42: 167. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12160589224

224. Sylvester, R.J., et al. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with nonmuscle-invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinicaltrials. Eur Urol, 2008. 53: 709. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207317225

225. Bosschieter, J., et al. An immediate, single intravesical instillation of mitomycin C is of benefit inpatients with non-muscle-invasive bladder cancer irrespective of prognostic risk groups. Urol Oncol,2018. 36: 400.e7. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30064935226

226. Elsawy, A.A., et al. The value of immediate postoperative intravesical epirubicin instillation as anadjunct to standard adjuvant treatment in intermediate and high-risk non-muscle-invasive bladdercancer: A preliminary results of randomized controlled trial. Urol Oncol, 2019. 37: 179 e9. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30448030227

227. Au, J.L., et al. Methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomizedphase III trial. J Natl Cancer Inst, 2001. 93: 597. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11309436228

228. Giesbers, A.A., et al. Recurrence of superficial bladder carcinoma after intravesical instillation ofmitomycin-C. Comparison of exposure times. Br J Urol, 1989. 63: 176. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2495144229

229. Kuroda, M., et al. Effect of prophylactic treatment with intravesical epirubicin on recurrence ofsuperficial bladder cancer--The 6th Trial of the Japanese Urological Cancer Research Group(JUCRG): a randomized trial of intravesical epirubicin at dose of 20mg/40ml, 30mg/40ml,40mg/40ml. Eur Urol, 2004. 45: 600. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15082202230

230. Arends, T.J., et al. Combined chemohyperthermia: 10-year single center experience in 160 patientswith nonmuscle invasive bladder cancer. J Urol, 2014. 192: 708. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2470401748
NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) - LIMITED UPDATE MARCH 2020.

231. Arends, T.J., et al. Results of a Randomised Controlled Trial Comparing Intravesical Chemohyperthermiawith Mitomycin C Versus Bacillus Calmette-Guerin for Adjuvant Treatment of Patients with IntermediateandHigh-risk Non-Muscle-invasive Bladder Cancer. Eur Urol, 2016. 69: 1046.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26803476232

232. Di Stasi, S.M., et al. Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risksuperficial bladder cancer: a randomised controlled trial. Lancet Oncol, 2006. 7: 43.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16389183233

233. Shelley, M.D., et al. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guerin plus transurethralresection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. BJU Int, 2001. 88: 209.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11488731234

234. Han, R.F., et al. Can intravesical bacillus Calmette-Guerin reduce recurrence in patients withsuperficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. Urology, 2006. 67: 1216.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16765182235

235. Shelley, M.D., et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin is superior to mitomycin C in reducingtumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. BJUInt, 2004. 93: 485.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15008714236

236. Bohle, A., et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladdercancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. J Urol, 2003. 169: 90.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478111237

237. Duchek, M., et al. Bacillus Calmette-Guerin is superior to a combination of epirubicin and interferonalpha2bin the intravesical treatment of patients with stage T1 urinary bladder cancer. A prospective,randomized, Nordic study. Eur Urol, 2010. 57: 25.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19819617238

238. Jarvinen, R., et al. Long-term efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guerin versus maintenancemitomycin C instillation therapy in frequently recurrent TaT1 tumours without carcinoma in situ: asubgroup analysis of the prospective, randomised FinnBladder I study with a 20-year follow-up. EurUrol, 2009. 56: 260.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19395154239

239. Huncharek, M., et al. The influence of intravesical therapy on progression of superficial transitionalcell carcinoma of the bladder: a metaanalytic comparison of chemotherapy versus bacilli Calmette-Guerin immunotherapy. Am J Clin Oncol, 2004. 27: 522.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15596924240

240. Oddens, J.R., et al. The effect of age on the efficacy of maintenance bacillus calmette-guerinrelative to maintenance epirubicin in patients with stage ta t1 urothelial bladder cancer: results fromEORTC genito-urinary group study 30911. Eur Urol, 2014. 66: 694.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24948466241

241. Miyake, M., et al. Outcomes of subsequent non-muscle-invasive bladder cancer treated withintravesical Bacillus Calmette-Guerin after radical nephroureterectomy for upper urinary tracturothelial carcinoma. BJU Int, 2018. 121: 764.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29281857242

242. Rentsch, C.A., et al. Bacillus calmette-guerin strain differences have an impact on clinical outcomein bladder cancer immunotherapy. Eur Urol, 2014. 66: 677.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24674149243

243. Sengiku, A., et al. A prospective comparative study of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapywith the Tokyo or Connaught strain for nonmuscle invasive bladder cancer. J Urol, 2013. 190: 50.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23376145244

244. Boehm, B.E., et al. Efficacy of bacillus Calmette-Guerin Strains for Treatment of Nonmuscle InvasiveBladder Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. J Urol, 2017. 198: 503.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28286068245

245. Unda-Urzaiz, M., et al. Safety and efficacy of various strains of bacille Calmette-Guerin in thetreatment of bladder tumours in standard clinical practice. Actas Urol Esp, 2018. 42: 238.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29295749246

246. Steinberg, R.L., et al. Bacillus Calmette-Guerin strain may not effect recurrence-free survival whenused intravesically with interferon-alpha2b for non-muscle-invasive bladder cancer. Urol Oncol,2017. 35: 201.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28041998247

247. van der Meijden, A.P., et al. Maintenance Bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 bladder tumors isnot associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research andTreatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. Eur Urol, 2003. 44: 429.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14499676
NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) - LIMITED UPDATE MARCH 2020 49.

248. Larsen, E.S., et al. The epidemiology of bacille Calmette-Guerin infections after bladder instillationfrom 2002 through 2017: a nationwide retrospective cohort study. BJU Int, 2019. 124: 910.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31054198249

249. Brausi, M., et al. Side effects of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in the treatment of intermediateandhigh-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC genito-urinary cancersgroup randomised phase 3 study comparing one-third dose with full dose and 1 year with 3 years ofmaintenance BCG. Eur Urol, 2014. 65: 69.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23910233250

250. Oddens, J.R., et al. Increasing age is not associated with toxicity leading to discontinuation oftreatment in patients with urothelial non-muscle-invasive bladder cancer randomised to receive 3years of maintenance bacille Calmette-Guerin: results from European Organisation for Research andTreatment of Cancer Genito-Urinary Group study 30911. BJU Int, 2016. 118: 423.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26945890251

251. Danielsson, G., et al. Bladder health in patients treated with BCG instillations for T1G2-G3 bladdercancer - a follow-up five years after the start of treatment. Scand J Urol, 2018. 52: 377.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30616479252

252. Herr, H.W. Intravesical bacillus Calmette-Guerin outcomes in patients with bladder cancer andasymptomatic bacteriuria. J Urol, 2012. 187: 435.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22177154253

253. Herr, H.W. Outpatient urological procedures in antibiotic-naive patients with bladder cancer withasymptomatic bacteriuria. BJU Int, 2012. 110: E658.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22883017254

254. Lamm, D.L., et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesicaltherapy in superficial bladder cancer. J Urol, 1992. 147: 596.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1538436255

255. Palou, J., et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin for the treatment of superficial bladder cancerin renal transplant patients. Transplantation, 2003. 76: 1514.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14657696256

256. Yossepowitch, O., et al. Safety and efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guerin instillations insteroid treated and immunocompromised patients. J Urol, 2006. 176: 482.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813873257

257. Roumeguere, T., et al. Bacillus Calmette-Guerin therapy in non-muscle-invasive bladder carcinomaafter renal transplantation for end-stage aristolochic acid nephropathy. Transpl Int, 2015. 28: 199.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25377421258

258. Rodriguez, F., et al. [Practical guideline for the management of adverse events associated with BCGinstallations]. Arch Esp Urol, 2008. 61: 591.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18709813259

259. Witjes J.A., et al. Clinical practice recommendations for the prevention and management ofintravesical therapy-associated adverse events. Eur Urol Suppl, 2008. 7: 667.
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569905608001103260

260. Palou, J., et al. Intravesical treatment of severe bacillus Calmette-Guerin cystitis. Int Urol Nephrol,2001. 33: 485.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12230277261

261. Falkensammer, C., et al. Late occurrence of bilateral tuberculous-like epididymo-orchitis afterintravesical bacille Calmette-Guerin therapy for superficial bladder carcinoma. Urology, 2005. 65: 175.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15667898262

262. Tinazzi, E., et al. Reactive arthritis following BCG immunotherapy for urinary bladder carcinoma: asystematic review. Rheumatol Int, 2006. 26: 481.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16220289263

263. Morales, A., et al. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladdertumors. J Urol, 1976. 116: 180.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/820877264

264. Lamm, D.L., et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 andcarcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest OncologyGroup Study. J Urol, 2000. 163: 1124.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737480265

265. Zlotta, A.R., et al. What is the optimal regimen for BCG intravesical therapy? Are six weeklyinstillations necessary? Eur Urol, 2000. 37: 470.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1076507950
NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) - LIMITED UPDATE MARCH 2020.

266. Oddens, J., et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenancebacillus Calmette-Guerin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder:one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. Eur Urol, 2013. 63: 462.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23141049267

267. Martinez-Pineiro, L., et al. Maintenance Therapy with 3-monthly Bacillus Calmette-Guerin for 3 Yearsis Not Superior to Standard Induction Therapy in High-risk Non-muscle-invasive Urothelial BladderCarcinoma: Final Results of Randomised CUETO Study 98013. Eur Urol, 2015. 68: 256.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25794457268

268. Martinez-Pineiro, J.A., et al. Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparinga standard 81 mg dose of intravesical bacille Calmette-Guerin with a reduced dose of 27 mg insuperficial bladder cancer. BJU Int, 2002. 89: 671.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11966623269

269. Martinez-Pineiro, J.A., et al. Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guerin the sameefficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standarddose? Results of a prospective randomized trial. J Urol, 2005. 174: 1242.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145378270

270. Ojea, A., et al. A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvanttherapies for intermediate-risk superficial bladder cancer: low-dose bacillus Calmette-Guerin (27 mg)versus very low-dose bacillus Calmette-Guerin (13.5 mg) versus mitomycin C. Eur Urol, 2007. 52: 1398.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17485161271

271. Solsona, E., et al. Sequential combination of mitomycin C plus bacillus Calmette-Guerin (BCG) ismore effective but more toxic than BCG alone in patients with non-muscle-invasive bladder cancerin intermediate- and high-risk patients: final outcome of CUETO 93009, a randomized prospectivetrial. Eur Urol, 2015. 67: 508.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25301758272

272. Cui, J., et al. Combination of Intravesical Chemotherapy and Bacillus Calmette-Guerin VersusBacillus Calmette-Guerin Monotherapy in Intermediate- and High-risk Nonmuscle Invasive BladderCancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Medicine (Baltimore), 2016. 95: e2572.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26817914273

273. Huang, D., et al. Combination of Intravesical Bacille Calmette-Guerin and Chemotherapy vs. BacilleCalmette-Guerin Alone in Non-muscle Invasive Bladder Cancer: A Meta-Analysis. Front Oncol,2019. 9: 121.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30881921274

274. Shepherd, A.R., et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin with interferon-alpha versus intravesicalBacillus Calmette-Guerin for treating non-muscle-invasive bladder cancer. Cochrane Database SystRev, 2017. 3: CD012112.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28268259275

275. Jarvinen, R., et al. Long-term outcome of patients with frequently recurrent non-muscle-invasivebladder carcinoma treated with one perioperative plus four weekly instillations of mitomycin Cfollowed by monthly bacillus Calmette-Guerin (BCG) or alternating BCG and interferon-alpha2binstillations: prospective randomised FinnBladder-4 study. Eur Urol, 2015. 68: 611.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25748117276

276. Marttila, T., et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin Versus Combination of Epirubicin andInterferon-alpha2a in Reducing Recurrence of Non-Muscle-invasive Bladder Carcinoma:FinnBladder-6 Study. Eur Urol, 2016. 70: 341.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27085624277

277. Jakse, G., et al. Intravesical BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder: long-termresults of EORTC GU Group phase II protocol 30861. Eur Urol, 2001. 40: 144.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11528191278

278. Sylvester, R.J., et al. Bacillus calmette-guerin versus chemotherapy for the intravesical treatmentof patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results ofrandomized clinical trials. J Urol, 2005. 174: 86.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947584279

279. Kaasinen, E., et al. Seventeen-year follow-up of the prospective randomized Nordic CIS study: BCGmonotherapy versus alternating therapy with mitomycin C and BCG in patients with carcinoma insitu of the urinary bladder. Scand J Urol, 2016. 50: 360.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27603424280

280. Solsona, E., et al. Extravesical involvement in patients with bladder carcinoma in situ: biological andtherapy implications. J Urol, 1996. 155: 895.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8583601
NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) - LIMITED UPDATE MARCH 2020 51.

281. Palou, J., et al. Urothelial carcinoma of the prostate. Urology, 2007. 69: 50.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280908282

282. Palou Redorta, J., et al. Intravesical instillations with bacillus calmette-guerin for the treatment ofcarcinoma in situ involving prostatic ducts. Eur Urol, 2006. 49: 834.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16426729283

283. Herr, H.W., et al. BCG-refractory vs. BCG-relapsing non-muscle-invasive bladder cancer: aprospective cohort outcomes study. Urol Oncol, 2015. 33: 108.e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25813144284

284. Kamat, A.M., et al. Definitions, End Points, and Clinical Trial Designs for Non-Muscle-InvasiveBladder Cancer: Recommendations From the International Bladder Cancer Group. J Clin Oncol,2016. 34: 1935.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26811532285

285. BCG-Unresponsive Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: Developing Drugs and Biologics forTreatment Guidance for Industry. 2018, U.S. Department of Health and Human Services Food andDrug Administration. Center for Biologics Evaluation and Research (CBER).
https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM529600.pdf286

286. Herr, H.W., et al. Defining bacillus Calmette-Guerin refractory superficial bladder tumors. J Urol,2003. 169: 1706.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12686813287

287. Lerner, S.P., et al. Failure to achieve a complete response to induction BCG therapy is associatedwith increased risk of disease worsening and death in patients with high risk non-muscle invasivebladder cancer. Urol Oncol, 2009. 27: 155.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18367117288

288. van den Bosch, S., et al. Long-term cancer-specific survival in patients with high-risk, non-muscleinvasivebladder cancer and tumour progression: a systematic review. Eur Urol, 2011. 60: 493.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21664041289

289. Morales, A., et al. Efficacy and safety of MCNA in patients with nonmuscle invasive bladder cancerat high risk for recurrence and progression after failed treatment with bacillus Calmette-Guerin. JUrol, 2015. 193: 1135.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25286009290

290. Meng, M.V., et al. Emerging Immunotherapy Options for Bacillus Calmette-Guerin UnresponsiveNonmuscle Invasive Bladder Cancer. J Urol. 2019. 202: 1111.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31042108291

291. Shore, N.D., et al. Intravesical rAd-IFNalpha/Syn3 for Patients With High-Grade, Bacillus Calmette-Guerin-Refractory or Relapsed Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Phase II Randomized Study.J Clin Oncol, 2017. 35: 3410.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28834453292

292. Packiam, V.T., et al. An open label, single-arm, phase II multicenter study of the safety and efficacyof CG0070 oncolytic vector regimen in patients with BCG-unresponsive non-muscle-invasivebladder cancer: Interim results. Urol Oncol, 2018. 36: 440.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28755959293

293. Hassler, M.R., et al. Salvage therapeutic strategies for bacillus Calmette-Guerin failure. Curr OpinUrol, 2019. 29: 239.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30762670294

294. Gallagher, B.L., et al. Impact of previous bacille Calmette-Guerin failure pattern on subsequentresponse to bacille Calmette-Guerin plus interferon intravesical therapy. Urology, 2008. 71: 297.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18308107295

295. Cockerill, P.A., et al. Intravesical gemcitabine in combination with mitomycin C as salvage treatmentin recurrent non-muscle-invasive bladder cancer. BJU Int, 2016. 117: 456.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25682834296

296. Dalbagni, G., et al. Phase II trial of intravesical gemcitabine in bacille Calmette-Guerin-refractorytransitional cell carcinoma of the bladder. J Clin Oncol, 2006. 24: 2729.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16782913297

297. Barlow, L., et al. A single-institution experience with induction and maintenance intravesicaldocetaxel in the management of non-muscle-invasive bladder cancer refractory to bacille Calmette-Guerin therapy. BJU Int, 2009. 104: 1098.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19389012298

298. Steinberg, G., et al. Efficacy and safety of valrubicin for the treatment of Bacillus Calmette-Guerinrefractory carcinoma in situ of the bladder. The Valrubicin Study Group. J Urol, 2000. 163: 761.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1068797252
NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) - LIMITED UPDATE MARCH 2020.

299. Nativ, O., et al. Combined thermo-chemotherapy for recurrent bladder cancer after bacillusCalmette-Guerin. J Urol, 2009. 182: 1313.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19683278300

300. Joudi, F.N., et al. Final results from a national multicenter phase II trial of combination bacillusCalmette-Guerin plus interferon alpha-2B for reducing recurrence of superficial bladder cancer. UrolOncol, 2006. 24: 344.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16818189301

301. Di Lorenzo, G., et al. Gemcitabine versus bacille Calmette-Guerin after initial bacille Calmette-Guerinfailure in non-muscle-invasive bladder cancer: a multicenter prospective randomized trial. Cancer,2010. 116: 1893.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20162706302

302. Jones, G., et al. Intravesical gemcitabine for non-muscle invasive bladder cancer. CochraneDatabase Syst Rev, 2012. 1: CD009294.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22259002303

303. Racioppi, M., et al. ElectroMotive drug administration (EMDA) of Mitomycin C as first-line salvagetherapy in high risk "BCG failure" non muscle invasive bladder cancer: 3 years follow-up outcomes.BMC Cancer, 2018. 18: 1224.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30522445304

304. Tan, W.S., et al. Radiofrequency-induced Thermo-chemotherapy Effect Versus a Second Courseof Bacillus Calmette-Guerin or Institutional Standard in Patients with Recurrence of Non-musceinvasiveBladder Cancer Following Induction or Maintenance Bacillus Calmette-Guerin Therapy(HYMN): A Phase III, Open-label, Randomised Controlled Trial. Eur Urol, 2019. 75: 63.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30274699305

305. Rosevear, H.M., et al. Factors affecting response to bacillus Calmette-Guerin plus interferon forurothelial carcinoma in situ. J Urol, 2011. 186: 817.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21788050306

306. Fritsche, H.M., et al. Characteristics and outcomes of patients with clinical T1 grade 3 urothelialcarcinoma treated with radical cystectomy: results from an international cohort. Eur Urol, 2010. 57: 300.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19766384307

307. Turker, P., et al. Upstaging of urothelial cancer at the time of radical cystectomy: factors associatedwith upstaging and its effect on outcome. BJU Int, 2012. 110: 804.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22321341308

308. May, M., et al. Pathological upstaging detected in radical cystectomy procedures is associated witha significantly worse tumour-specific survival rate for patients with clinical T1 urothelial carcinoma ofthe urinary bladder. Scand J Urol Nephrol, 2011. 45: 251.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21388337309

309. Svatek, R.S., et al. Discrepancy between clinical and pathological stage: external validation of theimpact on prognosis in an international radical cystectomy cohort. BJU Int, 2011. 107: 898.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21244604310

310. Shariat, S.F., et al. Discrepancy between clinical and pathologic stage: impact on prognosis afterradical cystectomy. Eur Urol, 2007. 51: 137.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16793197311

311. Moschini, M., et al. Comparing long-term outcomes of primary and progressive carcinoma invadingbladder muscle after radical cystectomy. BJU Int, 2016. 117: 604.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25851271312

312. Schrier, B.P., et al. Prognosis of muscle-invasive bladder cancer: difference between primary andprogressive tumours and implications for therapy. Eur Urol, 2004. 45: 292.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15036673313

313. Kamat, A.M., et al. The case for early cystectomy in the treatment of nonmuscle invasivemicropapillary bladder carcinoma. J Urol, 2006. 175: 881.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469571314

314. Raj, G.V., et al. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficialbladder cancer. J Urol, 2007. 177: 1283.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382713315

315. Stein, J.P., et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in1,054 patients. J Clin Oncol, 2001. 19: 666.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157016316

316. Hautmann, R.E., et al. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder withoutneoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. Eur Urol, 2012. 61: 1039.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22381169
NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER (TAT1 AND CIS) - LIMITED UPDATE MARCH 2020 53.

317. Shariat, S.F., et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: acontemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. J Urol, 2006. 176: 2414.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17085118318

318. Holmang, S., et al. Stage progression in Ta papillary urothelial tumors: relationship to grade,immunohistochemical expression of tumor markers, mitotic frequency and DNA ploidy. J Urol,2001. 165: 1124.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11257652319

319. Gofrit, O.N., et al. Watchful waiting policy in recurrent Ta G1 bladder tumors. Eur Urol, 2006. 49: 303.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16413659320

320. Herr, H.W., et al. Management of low grade papillary bladder tumors. J Urol, 2007. 178: 1201.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17698090321

321. Pruthi, R.S., et al. Conservative management of low risk superficial bladder tumors. J Urol, 2008. 179: 87.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17997444322

322. Hernandez, V., et al. Long-term oncological outcomes of an active surveillance program in recurrentlow grade Ta bladder cancer. Urol Oncol, 2016. 34: 165 e19.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26687318323

323. Hurle, R., et al. Active Surveillance for Low Risk Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: AConfirmatory and Resource Consumption Study from the BIAS Project. J Urol, 2018. 199: 401.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27207387324

324. Holmang, S., et al. Stage Ta-T1 bladder cancer: the relationship between findings at first followupcystoscopy and subsequent recurrence and progression. J Urol, 2002. 167: 1634.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11912378325

325. Mariappan, P., et al. A surveillance schedule for G1Ta bladder cancer allowing efficient use of checkcystoscopy and safe discharge at 5 years based on a 25-year prospective database. J Urol,2005. 173: 1108.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758711326

326. Soukup, V., et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of theliterature. Eur Urol, 2012. 62: 290.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22609313327

327. Holmang, S., et al. Should follow-up cystoscopy in bacillus Calmette-Guerin-treated patientscontinue after five tumour-free years? Eur Urol, 2012. 61: 503.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22119022328

328. Niwa, N., et al. Comparison of outcomes between ultrasonography and cystoscopy in thesurveillance of patients with initially diagnosed TaG1-2 bladder cancers: A matched-pair analysis. UrolOncol, 2015. 33: 386 e15.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26027764

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К КЛИНИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО ОПУХОЛЯМ ВЕРХНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

1. Babjuk, M., et al. EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (T1, T1 and CIS), in EAU Guidelines, Edn. presented at the 35th EAU Annual Congress Amsterdam. 2020, EAU Guidelines Office.
http://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/

2. Witjes, J.A., et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer in EAU Guidelines, Edn. presentat at the 35th EAU Annual Congress Amsterdam. 2020, EAU Guidelines Office
http://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/

3. Gakis, G., et al. EAU Guidelines on Primary Urethral Carcinoma, in EAU Guidelines, Edn. presented at the 35th EAU Annual Congress, Amsterdam. 2020, EAU Guidelines Office
http://uroweb.org/guideline/primary-urethral-carcinoma/

4. Roupret, M., et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2017 Update. Eur Urol, 2018. 73: 111.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28867446
UPPER URINARY TRACT UROTHELIAL CARCINOMA - UPDATE MARCH 2020 23.

5. Phillips B, et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. 1998.
https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidencemarch-2009/

6. Guyatt, G.H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336: 924.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948

7. Guyatt, G.H., et al. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? BMJ, 2008. 336: 995.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456631

8. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336: 1049.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467413

9. Siegel, R.L., et al. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin, 2019. 69: 7.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26742998

10. Soria, F., et al. Epidemiology, diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper-tract urothelial carcinoma (UTUC). World J Urol, 2017. 35: 379.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27604375

11. Green, D.A., et al. Urothelial carcinoma of the bladder and the upper tract: disparate twins. J Urol, 2013. 189: 1214.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23023150

12. Cosentino, M., et al. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma. World J Urol, 2013. 31: 141.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22552732

13. Singla, N., et al. A Multi-Institutional Comparison of Clinicopathological Characteristics and Oncologic Outcomes of Upper Tract Urothelial Carcinoma in China and the United States. J Urol, 2017. 197: 1208.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27887951

14. Xylinas, E., et al. Multifocal Carcinoma In Situ of the Upper Tract Is Associated With High Risk of Bladder Cancer Recurrence. Eur Urol, 61: 1069.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22402109

15. Li, W.M., et al. Oncologic outcomes following three different approaches to the distal ureter and bladder cuff in nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma. Eur Urol, 2010. 57: 963.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20079965

16. Miller, E.B., et al. Upper tract transitional cell carcinoma following treatment of superficial bladder cancer with BCG. Urology, 1993. 42: 26.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8328123

17. Herr, H.W. Extravesical tumor relapse in patients with superficial bladder tumors. J Clin Oncol, 1998. 16: 1099.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9508196

18. Margulis, V., et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. Cancer, 2009. 115: 1224.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19156917

19. Browne, B.M., et al. An Analysis of Staging and Treatment Trends for Upper Tract Urothelial Carcinoma in the National Cancer Database. Clin Genitourin Cancer, 2018. 16: e743.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29506950

20. Shariat, S.F., et al. Gender differences in radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. World J Urol, 2011. 29: 481.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20886219

21. Audenet, F., et al. Clonal Relatedness and Mutational Differences between Upper Tract and Bladder Urothelial Carcinoma. Clin Cancer Res, 2019. 25: 967.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30352907

22. Umar, A., et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. J Natl Cancer Inst, 2004. 96: 261.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14970275

23. Matin, S.F., et al. Misclassification of Upper Tract Urothelial Carcinoma in Patients With Lynch Syndrome. JAMA Oncol, 2018. 4: 1010.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29710233

24. UPPER URINARY TRACT UROTHELIAL CARCINOMA - UPDATE MARCH 2020 24. Therkildsen, C., et al. Molecular subtype classification of urothelial carcinoma in Lynch syndrome. Mol Oncol, 2018. 12: 1286.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29791078

25. Roupret, M., et al. Upper urinary tract urothelial cell carcinomas and other urological malignancies involved in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer (lynch syndrome) tumor spectrum. Eur Urol, 2008. 54: 1226.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18715695

26. Acher, P., et al. Towards a rational strategy for the surveillance of patients with Lynch syndrome (hereditary non-polyposis colon cancer) for upper tract transitional cell carcinoma. BJU Int, 2010. 106: 300.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20553255

27. Ju, J.Y., et al. Universal Lynch Syndrome Screening Should be Performed in All Upper Tract Urothelial Carcinomas. Am J Surg Pathol, 2018. 42: 1549.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30148743

28. Metcalfe, M.J., et al. Universal Point of Care Testing for Lynch Syndrome in Patients with Upper Tract Urothelial Carcinoma. J Urol, 2018. 199: 60.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28797715

29. Pradere, B., et al. Lynch syndrome in upper tract urothelial carcinoma: significance, screening, and surveillance. Curr Opin Urol, 2017. 27: 48.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27533503

30. Audenet, F., et al. A proportion of hereditary upper urinary tract urothelial carcinomas are misclassified as sporadic according to a multi-institutional database analysis: proposal of patientspecific risk identification tool. BJU Int, 2012. 110: E583.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22703159

31. Colin, P., et al. Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. BJU Int, 2009. 104: 1436.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19689473

32. Dickman K.G., et al.Epidemiology and Risk Factors for Upper Urinary Urothelial Cancers., In: Upper Tract Urothelial Carcinoma. 2015, Springer: New York, NY, USA.
https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4939-1501-9_1

33. McLaughlin, J.K., et al. Cigarette smoking and cancers of the renal pelvis and ureter. Cancer Res, 1992. 52: 254.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1728398

34. Crivelli, J.J., et al. Effect of smoking on outcomes of urothelial carcinoma: a systematic review of the literature. Eur Urol, 2014. 65: 742.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23810104

35. Martin, C., et al. Familial Cancer Clustering in Urothelial Cancer: A Population-Based Case-Control Study. J Natl Cancer Inst, 2018. 110: 527.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29228305

36. Chen C-H., et al. Arsenics and urothelial carcinoma. in Health Hazards of Environmental Arsenic Poisoning from Epidemic to Pandemic, Chen C.J., Chiou H.Y. (Eds) 2011, World Scientific: Taipei.
https://www.worldscientific.com/worldscibooks/10.1142/7569

37. Aristolochic acids. Rep Carcinog, 2011. 12: 45.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21822318

38. Cosyns, J.P. Aristolochic acid and 'Chinese herbs nephropathy': a review of the evidence to date. Drug Saf, 2003. 26: 33.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12495362

39. Grollman, A.P. Aristolochic acid nephropathy: Harbinger of a global iatrogenic disease. Environ Mol Mutagen, 2013. 54: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23238808

40. Rosenquist, T.A., et al. Mutational signature of aristolochic acid: Clue to the recognition of a global disease. DNA Repair (Amst), 2016. 44: 205.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27237586

41. Jelakovic, B., et al. Aristolactam-DNA adducts are a biomarker of environmental exposure to aristolochic acid. Kidney Int, 2012. 81: 559.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22071594

42. Chen, C.H., et al. Aristolochic acid-associated urothelial cancer in Taiwan. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012. 109: 8241.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22493262 UPPER URINARY TRACT UROTHELIAL CARCINOMA - UPDATE MARCH 2020 25.

43. Nortier, J.L., et al. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (Aristolochia fangchi). N Engl J Med, 2000. 342: 1686.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10841870

44. Sidorenko, V.S., et al. Bioactivation of the human carcinogen aristolochic acid. Carcinogenesis, 2014. 35: 1814.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24743514

45. Hoang, M.L., et al. Mutational signature of aristolochic acid exposure as revealed by whole-exome sequencing. Sci Transl Med, 2013. 5: 197ra102.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23926200

46. Huang, C.C., et al. Gender Is a Significant Prognostic Factor for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Large Hospital-Based Cancer Registry Study in an Endemic Area. Front Oncol, 2019. 9: 157.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30949449

47. Xiong, G., et al. Aristolochic acid containing herbs induce gender-related oncological differences in upper tract urothelial carcinoma patients. Cancer Manag Res, 2018. 10: 6627.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30584358

48. Zaitsu, M., et al. Alcohol consumption and risk of upper-tract urothelial cancer. Cancer Epidemiol, 2017. 48: 36.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28364670

49. Roupret, M., et al. Genetic variability in 8q24 confers susceptibility to urothelial carcinoma of the upper urinary tract and is linked with patterns of disease aggressiveness at diagnosis. J Urol, 2012. 187: 424.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22177160

50. Sakano, S., et al. Impact of variant histology on disease aggressiveness and outcome after nephroureterectomy in Japanese patients with upper tract urothelial carcinoma. Int J Clin Oncol, 2015. 20: 362.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24964974

51. Ouzzane, A., et al. Small cell carcinoma of the upper urinary tract (UUT-SCC): report of a rare entity and systematic review of the literature. Cancer Treat Rev, 2011. 37: 366.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21257269

52. Rink, M., et al. Impact of histological variants on clinical outcomes of patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. J Urol, 2012. 188: 398.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22698626

53. Mori, K., et al. Prognostic Value of Variant Histology in Upper Tract Urothelial Carcinoma Treated with Nephroureterectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol, 2019.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31479406

54. Olgac, S., et al. Urothelial carcinoma of the renal pelvis: a clinicopathologic study of 130 cases. Am J Surg Pathol, 2004. 28: 1545.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15577672

55. Perez-Montiel, D., et al. High-grade urothelial carcinoma of the renal pelvis: clinicopathologic study of 108 cases with emphasis on unusual morphologic variants. Mod Pathol, 2006. 19: 494.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16474378

56. Desai, F.S., et al. Retrospective Evaluation of Risk Factors and Immunohistochemical Findings for Pre-Neoplastic and Neoplastic lesions of Upper Urinary Tract in Patients with Chronic Nephrolithiasis. Asian Pac J Cancer Prev, 2015. 16: 8293.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26745075

57. Medina Perez, M., et al. [Pyelocaliceal urothelial carcinoma associated with pelvis lithiasis]. Arch Esp Urol, 1998. 51: 380.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9656562

58. Zamboni, S., et al. Incidence and survival outcomes in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma diagnosed with variant histology and treated with nephroureterectomy. BJU Int, 2019. 124: 738.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30908835

59. Kim, J.K., et al. Variant histology as a significant predictor of survival after radical nephroureterectomy in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. Urol Oncol, 2017. 35: 458 e9.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28347659

60. Albadine, R., et al. PAX8 (+)/p63 (-) immunostaining pattern in renal collecting duct carcinoma (CDC): a useful immunoprofile in the differential diagnosis of CDC versus urothelial carcinoma of upper urinary tract. Am J Surg Pathol, 2010. 34: 965.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2046357126
UPPER URINARY TRACT UROTHELIAL CARCINOMA - UPDATE MARCH 2020.

61. Soukup, V., et al. Prognostic Performance and Reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization Grading Classification Systems in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. Eur Urol, 2017. 72: 801.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28457661

62. Brierley, J.D., et al. TNM Classification of Malignant Tumours. 8th ed. 2016.
https://www.uicc.org/8th-edition-uicc-tnm-classification-malignant-tumors-published

63. Moch H, et al. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Fourth edition. 2016, Lyon.
https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Iarc-Classification-Of-Tumours/Who-Classification-Of-Tumours-Of-The-Urinary-System-And-Male-Genital-Organs-2016.

64. Sauter, G., Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias, In: WHO classification of classification of tumours of the urinary system and male genital organs, A. Sauter, Amin, M., Editor. 2004, IARC Press: Lyon.

65. Moss, T.J., et al. Comprehensive Genomic Characterization of Upper Tract Urothelial Carcinoma. Eur Urol, 2017. 72: 641.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28601352

66. Inman, B.A., et al. Carcinoma of the upper urinary tract: predictors of survival and competing causes of mortality. Cancer, 2009. 115: 2853.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19434668

67. Cowan, N.C. CT urography for hematuria. Nat Rev Urol, 2012. 9: 218.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22410682

68. Ito, Y., et al. Preoperative hydronephrosis grade independently predicts worse pathological outcomes in patients undergoing nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. J Urol, 2011. 185: 1621.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21419429

69. Raman, J.D., et al. Does preoperative symptom classification impact prognosis in patients with clinically localized upper-tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy? Urol Oncol, 2011. 29: 716.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20056458

70. Cowan, N.C., et al. Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. BJU Int, 2007. 99: 1363.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17428251

71. Janisch, F., et al. Diagnostic performance of multidetector computed tomographic (MDCTU) in upper tract urothelial carcinoma (UTUC): a systematic review and meta-analysis. World J Urol, 2019.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31321509

72. Verhoest, G., et al. Predictive factors of recurrence and survival of upper tract urothelial carcinomas. World J Urol, 2011. 29: 495.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21681525

73. Takahashi, N., et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. J Urol, 2010. 183: 1330.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171676

74. Witjes, J.A., et al. Hexaminolevulinate-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: review of the evidence and recommendations. Eur Urol, 2010. 57: 607.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20116164

75. Rosenthal D.L., et al. The Paris System for Reporting Urinary Cytology. 2016, Switzerland 2016.
https://www.springer.com/gp/book/9783319228631

76. Messer, J., et al. Urinary cytology has a poor performance for predicting invasive or high-grade upper-tract urothelial carcinoma. BJU Int, 2011. 108: 701.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21320275

77. Wang, L.J., et al. Diagnostic accuracy of transitional cell carcinoma on multidetector computerized tomography urography in patients with gross hematuria. J Urol, 2009. 181: 524.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19100576

78. Lee, K.S., et al. MR urography versus retrograde pyelography/ureteroscopy for the exclusion of upper urinary tract malignancy. Clin Radiol, 2010. 65: 185.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20152273

79. Messer, J.C., et al. Multi-institutional validation of the ability of preoperative hydronephrosis to predict advanced pathologic tumor stage in upper-tract urothelial carcinoma. Urol Oncol, 2013. 31: 904.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21906967
UPPER URINARY TRACT UROTHELIAL CARCINOMA - UPDATE MARCH 2020 27.

80. Malm, C., et al. Diagnostic accuracy of upper tract urothelial carcinoma: how samples are collected matters. Scand J Urol, 2017. 51: 137.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28385123

81. Chen, A.A., et al. Is there a role for FISH in the management and surveillance of patients with upper tract transitional-cell carcinoma? J Endourol, 2008. 22: 1371.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18578665

82. Johannes, J.R., et al. Voided urine fluorescence in situ hybridization testing for upper tract urothelial carcinoma surveillance. J Urol, 2010. 184: 879.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20643443

83. McHale, T., et al. Comparison of urinary cytology and fluorescence in situ hybridization in the detection of urothelial neoplasia: An analysis of discordant results. Diagn Cytopathol, 2019. 47: 282.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30417563

84. Rojas, C.P., et al. Low biopsy volume in ureteroscopy does not affect tumor biopsy grading in upper tract urothelial carcinoma. Urol Oncol, 2013. 31: 1696.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22819696

85. Smith, A.K., et al. Inadequacy of biopsy for diagnosis of upper tract urothelial carcinoma: implications for conservative management. Urology, 2011. 78: 82.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21550642

86. Ishikawa, S., et al. Impact of diagnostic ureteroscopy on intravesical recurrence and survival in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract. J Urol, 2010. 184: 883.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20643446

87. Clements, T., et al. High-grade ureteroscopic biopsy is associated with advanced pathology of upper-tract urothelial carcinoma tumors at definitive surgical resection. J Endourol, 2012. 26: 398.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22192113

88. Brien, J.C., et al. Preoperative hydronephrosis, ureteroscopic biopsy grade and urinary cytology can improve prediction of advanced upper tract urothelial carcinoma. J Urol, 2010. 184: 69.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20478585

89. Marchioni, M., et al. Impact of diagnostic ureteroscopy on intravesical recurrence in patients undergoing radical nephroureterectomy for upper tract urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. BJU Int, 2017. 120: 313.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28621055

90. Guo, R.Q., et al. Impact of ureteroscopy before radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinomas on oncological outcomes: a meta-analysis. BJU Int, 2018. 121: 184.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29032580

91. Lee, H.Y., et al. The diagnostic ureteroscopy before radical nephroureterectomy in upper urinary tract urothelial carcinoma is not associated with higher intravesical recurrence. World J Surg Oncol, 2018. 16: 135.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29986730

92. Bus, M.T., et al. Optical diagnostics for upper urinary tract urothelial cancer: technology, thresholds, and clinical applications. J Endourol, 2015. 29: 113.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25178057

93. Abouassaly, R., et al. Troubling outcomes from population-level analysis of surgery for upper tract urothelial carcinoma. Urology, 2010. 76: 895.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20646743

94. Kata, S.G., et al. Photodynamic diagnostic ureterorenoscopy: A valuable tool in the detection of upper urinary tract tumour. Photodiagn Photodyn Ther, 2016. 13: 255.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26256824

95. Breda, A., et al. Correlation Between Confocal Laser Endomicroscopy (Cellvizio((R))) and Histological Grading of Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Step Forward for a Better Selection of Patients Suitable for Conservative Management. Eur Urol Focus, 2018. 4: 954.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28753800

96. Bus, M.T., et al. Optical Coherence Tomography as a Tool for In Vivo Staging and Grading of Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: A Study of Diagnostic Accuracy. J Urol, 2016. 196: 1749.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27475968

97. Jeldres, C., et al. A population-based assessment of perioperative mortality after nephroureterectomy for upper-tract urothelial carcinoma. Urology, 2010. 75: 315.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19963237

98. Lughezzani, G., et al. Prognostic factors in upper urinary tract urothelial carcinomas: a comprehensive review of the current literature. Eur Urol, 2012. 62: 100.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2238116828
UPPER URINARY TRACT UROTHELIAL CARCINOMA - UPDATE MARCH 2020.

99. Lughezzani, G., et al. Nephroureterectomy and segmental ureterectomy in the treatment of invasive upper tract urothelial carcinoma: A population-based study of 2299 patients. Eur J Cancer. 45: 3291.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19615885

100. Roupret, M., et al. Prediction of cancer specific survival after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: development of an optimized postoperative nomogram using decision curve analysis. J Urol, 2013. 189: 1662.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23103802

101. Kim, H.S., et al. Association between demographic factors and prognosis in urothelial carcinoma of the upper urinary tract: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget, 2017. 8: 7464.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27448978

102. Shariat, S.F., et al. Advanced patient age is associated with inferior cancer-specific survival after radical nephroureterectomy. BJU Int, 2010. 105: 1672.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19912201

103. Chromecki, T.F., et al. Chronological age is not an independent predictor of clinical outcomes after radical nephroureterectomy. World J Urol, 2011. 29: 473.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21499902

104. Fernandez, M.I., et al. Evidence-based sex-related outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: results of large multicenter study. Urology, 2009. 73: 142.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18845322

105. Matsumoto, K., et al. Racial differences in the outcome of patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract: an international study. BJU Int, 2011. 108: E304.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21507184

106. Simsir, A., et al. Prognostic factors for upper urinary tract urothelial carcinomas: stage, grade, and smoking status. Int Urol Nephrol, 2011. 43: 1039.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21547471

107. Rink, M., et al. Impact of smoking on oncologic outcomes of upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. Eur Urol, 2013. 63: 1082.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22743166

108. Xylinas, E., et al. Impact of smoking status and cumulative exposure on intravesical recurrence of upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. BJU Int, 2014. 114: 56.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24053463

109. Yafi, F.A., et al. Impact of tumour location versus multifocality in patients with upper tract urothelial carcinoma treated with nephroureterectomy and bladder cuff excision: a homogeneous series without perioperative chemotherapy. BJU Int, 2012. 110: E7.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22177329

110. Ouzzane, A., et al. Ureteral and multifocal tumours have worse prognosis than renal pelvic tumours in urothelial carcinoma of the upper urinary tract treated by nephroureterectomy. Eur Urol, 2011. 60: 1258.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21665356

111. Chromecki, T.F., et al. The impact of tumor multifocality on outcomes in patients treated with radical nephroureterectomy. Eur Urol, 2012. 61: 245.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21975249

112. Williams, A.K., et al. Multifocality rather than tumor location is a prognostic factor in upper tract urothelial carcinoma. Urol Oncol, 2013. 31: 1161.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23415596

113. Hurel, S., et al. Influence of preoperative factors on the oncologic outcome for upper urinary tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. World J Urol, 2015. 33: 335.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24810657

114. Isbarn, H., et al. Location of the primary tumor is not an independent predictor of cancer specific mortality in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. J Urol, 2009. 182: 2177.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19758662

115. Sundi, D., et al. Upper tract urothelial carcinoma: impact of time to surgery. Urol Oncol, 2012. 30: 266.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20869888

116. Gadzinski, A.J., et al. Long-term outcomes of immediate versus delayed nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. J Endourol, 2012. 26: 566.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21879886

117. Lee, J.N., et al. Impact of surgical wait time on oncologic outcomes in upper urinary tract urothelial carcinoma. J Surg Oncol, 2014. 110: 468.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25059848
UPPER URINARY TRACT UROTHELIAL CARCINOMA - UPDATE MARCH 2020 29.

118. Waldert, M., et al. A delay in radical nephroureterectomy can lead to upstaging. BJU Int, 2010. 105: 812.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19732052

119. Xia, L., et al. Impact of surgical waiting time on survival in patients with upper tract urothelial carcinoma: A national cancer database study. Urol Oncol, 2018. 36: 10 e15.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29031419

120. Berod, A.A., et al. The role of American Society of Anesthesiologists scores in predicting urothelial carcinoma of the upper urinary tract outcome after radical nephroureterectomy: results from a national multi-institutional collaborative study. BJU Int, 2012. 110: E1035.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22568669

121. Carrion, A., et al. Intraoperative prognostic factors and atypical patterns of recurrence in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma treated with laparoscopic radical nephroureterectomy. Scand J Urol, 2016. 50: 305.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26926709

122. Ehdaie, B., et al. Obesity adversely impacts disease specific outcomes in patients with upper tract urothelial carcinoma. J Urol, 2011. 186: 66.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21571333

123. Dalpiaz, O., et al. Validation of the pretreatment derived neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in a European cohort of patients with upper tract urothelial carcinoma. Br J Cancer, 2014. 110: 2531.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24691424

124. Vartolomei, M.D., et al. Is neutrophil-to-lymphocytes ratio a clinical relevant preoperative biomarker in upper tract urothelial carcinoma? A meta-analysis of 4385 patients. World J Urol, 2018. 36: 1019.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29468284

125. Liu, J., et al. The prognostic significance of preoperative serum albumin in urothelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Biosci Rep, 2018. 38.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29685957

126. Mbeutcha, A., et al. Prognostic factors and predictive tools for upper tract urothelial carcinoma: a systematic review. World J Urol, 2017. 35: 337.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27101100

127. Petrelli, F., et al. Prognostic Factors of Overall Survival in Upper Urinary Tract Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. Urology, 2017. 100: 9.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27516121

128. Fajkovic, H., et al. Prognostic value of extranodal extension and other lymph node parameters in patients with upper tract urothelial carcinoma. J Urol, 2012. 187: 845.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22248522

129. Roscigno, M., et al. Lymphadenectomy at the time of nephroureterectomy for upper tract urothelial cancer. Eur Urol, 2011. 60: 776.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21798659

130. Lughezzani, G., et al. A critical appraisal of the value of lymph node dissection at nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. Urology, 2010. 75: 118.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19864000

131. Nazzani, S., et al. Rates of lymph node invasion and their impact on cancer specific mortality in upper urinary tract urothelial carcinoma. Eur J Surg Oncol, 2019. 45: 1238.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30563773

132. Kikuchi, E., et al. Lymphovascular invasion predicts clinical outcomes in patients with node-negative upper tract urothelial carcinoma. J Clin Oncol, 2009. 27: 612.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19075275

133. Novara, G., et al. Prognostic role of lymphovascular invasion in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract: an international validation study. Eur Urol, 2010. 57: 1064.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20071073

134. Liu, W., et al. Prognostic Value of Lymphovascular Invasion in Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma after Radical Nephroureterectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Dis Markers, 2019. 2019: 7386140.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31565103

135. Godfrey, M.S., et al. Prognostic indicators for upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy: the impact of lymphovascular invasion. BJU Int, 2012. 110: 798.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2231359930
UPPER URINARY TRACT UROTHELIAL CARCINOMA - UPDATE MARCH 2020.

136. Samaratunga, H., et al. Data Set for the Reporting of Carcinoma of the Renal Pelvis and Ureter- Nephroureterectomy and Ureterectomy Specimens: Recommendations From the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). Am J Surg Pathol, 2019. 43: e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31192862

137. Colin, P., et al. Influence of positive surgical margin status after radical nephroureterectomy on upper urinary tract urothelial carcinoma survival. Ann Surg Oncol, 2012. 19: 3613.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22843187

138. Zigeuner, R., et al. Tumour necrosis is an indicator of aggressive biology in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract. Eur Urol, 2010. 57: 575.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19959276

139. Seitz, C., et al. Association of tumor necrosis with pathological features and clinical outcome in 754 patients undergoing radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: an international validation study. J Urol, 2010. 184: 1895.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20846680

140. Remzi, M., et al. Tumour architecture is an independent predictor of outcomes after nephroureterectomy: a multi-institutional analysis of 1363 patients. BJU Int, 2009. 103: 307.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18990163

141. Fritsche, H.M., et al. Macroscopic sessile tumor architecture is a pathologic feature of biologically aggressive upper tract urothelial carcinoma. Urol Oncol, 2012. 30: 666.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20933445

142. Wheat, J.C., et al. Concomitant carcinoma in situ is a feature of aggressive disease in patients with organ confined urothelial carcinoma following radical nephroureterectomy. Urol Oncol, 2012. 30: 252.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20451416

143. Redrow, G.P., et al. Upper Urinary Tract Carcinoma In Situ: Current Knowledge, Future Direction. J Urol, 2017. 197: 287.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27664578

144. Roscigno, M., et al. International validation of the prognostic value of subclassification for AJCC stage pT3 upper tract urothelial carcinoma of the renal pelvis. BJU Int, 2012. 110: 674.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22348322

145. Favaretto, R.L., et al. Prognostic role of decreased E-cadherin expression in patients with upper tract urothelial carcinoma: a multi-institutional study. World J Urol, 2017. 35: 113.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27129576

146. Roupret, M., et al. Microsatellite instability as predictor of survival in patients with invasive upper urinary tract transitional cell carcinoma. Urology, 2005. 65: 1233.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15922421

147. Soria, F., et al. HER2 overexpression is associated with worse outcomes in patients with upper tract urothelial carcinoma (UTUC). World J Urol, 2017. 35: 251.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27272502

148. Bensalah, K., et al. Challenges of cancer biomarker profiling. Eur Urol, 2007. 52: 1601.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17919807

149. Krabbe, L.M., et al. Prognostic Value of PD-1 and PD-L1 Expression in Patients with High Grade Upper Tract Urothelial Carcinoma. J Urol, 2017. 198: 1253.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28668287

150. Scarpini, S., et al. Impact of the expression of Aurora-A, p53, and MIB-1 on the prognosis of urothelial carcinomas of the upper urinary tract. Urol Oncol, 2012. 30: 182.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20189840

151. Margulis, V., et al. Preoperative multivariable prognostic model for prediction of nonorgan confined urothelial carcinoma of the upper urinary tract. J Urol, 2010. 184: 453.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20620397

152. Favaretto, R.L., et al. Combining imaging and ureteroscopy variables in a preoperative multivariable model for prediction of muscle-invasive and non-organ confined disease in patients with upper tract urothelial carcinoma. BJU Int, 2012. 109: 77.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21631698

153. Petros, F.G., et al. Preoperative multiplex nomogram for prediction of high-risk nonorgan-confined upper-tract urothelial carcinoma. Urol Oncol, 2019. 37: 292 e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30584035

154. Cha, E.K., et al. Predicting clinical outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. Eur Urol, 2012. 61: 818.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22284969
UPPER URINARY TRACT UROTHELIAL CARCINOMA - UPDATE MARCH 2020 31.

155. Yates, D.R., et al. Cancer-specific survival after radical nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: proposal and multi-institutional validation of a post-operative nomogram. Br J Cancer, 2012. 106: 1083.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22374463

156. Seisen, T., et al. Postoperative nomogram to predict cancer-specific survival after radical nephroureterectomy in patients with localised and/or locally advanced upper tract urothelial carcinoma without metastasis. BJU Int, 2014. 114: 733.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24447471

157. Ku, J.H., et al. External validation of an online nomogram in patients undergoing radical nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma. Br J Cancer, 2013. 109: 1130.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23949152

158. Krabbe, L.M., et al. Postoperative Nomogram for Relapse-Free Survival in Patients with High Grade Upper Tract Urothelial Carcinoma. J Urol, 2017. 197: 580.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27670916

159. Seisen, T., et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Clinicopathologic Factors Linked to Intravesical Recurrence After Radical Nephroureterectomy to Treat Upper Tract Urothelial Carcinoma. Eur Urol, 2015. 67: 1122.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25488681

160. Roupret, M., et al. A new proposal to risk stratify urothelial carcinomas of the upper urinary tract (UTUCs) in a predefinitive treatment setting: low-risk versus high-risk UTUCs. Eur Urol, 2014. 66: 181.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24361259

161. Seisen, T., et al. Risk-adapted strategy for the kidney-sparing management of upper tract tumours. Nat Rev Urol, 2015. 12: 155.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25708579

162. Seisen, T., et al. Oncologic Outcomes of Kidney-sparing Surgery Versus Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review by the EAU Nonmuscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel. Eur Urol, 70: 1052.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27477528

163. Cutress, M.L., et al. Long-term endoscopic management of upper tract urothelial carcinoma: 20-year single-centre experience. BJU Int, 2012. 110: 1608.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22564677

164. Cutress, M.L., et al. Ureteroscopic and percutaneous management of upper tract urothelial carcinoma (UTUC): systematic review. BJU Int, 2012. 110: 614.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22471401

165. Cornu, J.N., et al. Oncologic control obtained after exclusive flexible ureteroscopic management of upper urinary tract urothelial cell carcinoma. World J Urol, 2010. 28: 151.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20044752

166. Villa, L., et al. Early repeated ureteroscopy within 6-8 weeks after a primary endoscopic treatment in patients with upper tract urothelial cell carcinoma: preliminary findings. World J Urol, 2016. 34: 1201.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26699629

167. Vemana, G., et al. Survival Comparison Between Endoscopic and Surgical Management for Patients With Upper Tract Urothelial Cancer: A Matched Propensity Score Analysis Using Surveillance, Epidemiology and End Results-Medicare Data. Urology, 2016. 95: 115.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27233931

168. Roupret, M., et al. Upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence rate after percutaneous endoscopic resection. Eur Urol, 2007. 51: 709.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16911852

169. Jeldres, C., et al. Segmental ureterectomy can safely be performed in patients with transitional cell carcinoma of the ureter. J Urol, 2010. 183: 1324.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171666

170. Colin, P., et al. Comparison of oncological outcomes after segmental ureterectomy or radical nephroureterectomy in urothelial carcinomas of the upper urinary tract: results from a large French multicentre study. BJU Int, 2012. 110: 1134.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22394612

171. Ou, Y.C., et al. Long-term outcomes of total ureterectomy with ileal-ureteral substitution treatment for ureteral cancer: a single-center experience. BMC Urol, 2018. 18: 73.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30170590

172. Giannarini, G., et al. Antegrade perfusion with bacillus Calmette-Guerin in patients with non-muscleinvasive urothelial carcinoma of the upper urinary tract: who may benefit? Eur Urol, 2011. 60: 955.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2180745632
UPPER URINARY TRACT UROTHELIAL CARCINOMA - UPDATE MARCH 2020.

173. Irie, A., et al. Intravesical instillation of bacille Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the urothelium involving the upper urinary tract using vesicoureteral reflux created by a double-pigtail catheter. Urology, 2002. 59: 53.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11796281

174. Horiguchi, H., et al. Impact of bacillus Calmette-Guerin therapy of upper urinary tract carcinoma in situ: comparison of oncological outcomes with radical nephroureterectomy. Med Oncol, 2018. 35: 41.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29480348

175. Tomisaki, I., et al. Efficacy and Tolerability of Bacillus Calmette-Guerin Therapy as the First-Line Therapy for Upper Urinary Tract Carcinoma In Situ. Cancer Invest, 2018. 36: 152.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29393701

176. Yossepowitch, O., et al. Assessment of vesicoureteral reflux in patients with self-retaining ureteral stents: implications for upper urinary tract instillation. J Urol, 2005. 173: 890.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711312

177. Foerster, B., et al. Endocavitary treatment for upper tract urothelial carcinoma: A meta-analysis of the current literature. Urol Oncol, 2019. 37: 430.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30846387

178. Roupret, M., et al. Oncological risk of laparoscopic surgery in urothelial carcinomas. World J Urol, 2009. 27: 81.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19020880

179. Ong, A.M., et al. Trocar site recurrence after laparoscopic nephroureterectomy. J Urol, 2003. 170: 1301.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501747

180. Peyronnet, B., et al. Oncological Outcomes of Laparoscopic Nephroureterectomy Versus Open Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: An European Association of Urology Guidelines Systematic Review. Eur Urol Focus, 2019. 5: 205.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29154042

181. Simone, G., et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy: perioperative and oncologic outcomes from a randomised prospective study. Eur Urol, 2009. 56: 520.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19560259

182. Favaretto, R.L., et al. Comparison between laparoscopic and open radical nephroureterectomy in a contemporary group of patients: are recurrence and disease-specific survival associated with surgical technique? Eur Urol, 2010. 58: 645.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20724065

183. Walton, T.J., et al. Oncological outcomes after laparoscopic and open radical nephroureterectomy: results from an international cohort. BJU Int, 2011. 108: 406.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21078048

184. Ni, S., et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy for the treatment of upper urinary tract urothelial carcinoma: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. Eur Urol, 2012. 61: 1142.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22349569

185. Ariane, M.M., et al. Assessment of oncologic control obtained after open versus laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinomas (UUT-UCs): results from a large French multicenter collaborative study. Ann Surg Oncol, 2012. 19: 301.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21691878

186. Adibi, M., et al. Oncological outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: comparison over the three decades. Int J Urol, 2012. 19: 1060.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22882743

187. Clements, M.B., et al. Robotic-Assisted Surgery for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Comparative Survival Analysis. Ann Surg Oncol, 2018. 25: 2550.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29948423

188. Rodriguez, J.F., et al. Utilization and Outcomes of Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma by Surgical Approach. J Endourol, 2017. 31: 661.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28537436

189. Aboumohamed, A.A., et al. Oncologic Outcomes Following Robot-Assisted Laparoscopic Nephroureterectomy with Bladder Cuff Excision for Upper Tract Urothelial Carcinoma. J Urol, 2015. 194: 1561.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26192256

190. Xylinas, E., et al. Impact of Distal Ureter Management on Oncologic Outcomes Following Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma. Eur Urol, 2014. 65: 210.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22579047
UPPER URINARY TRACT UROTHELIAL CARCINOMA - UPDATE MARCH 2020 33.

191. Xylinas, E., et al. Prediction of Intravesical Recurrence After Radical Nephroureterectomy: Development of a Clinical Decision-making Tool. Eur Urol, 2014. 65: 650.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24070577

192. Phe, V., et al. Does the surgical technique for management of the distal ureter influence the outcome after nephroureterectomy? BJU Int, 2011. 108: 130.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21070580

193. Kondo, T., et al. Template-based lymphadenectomy in urothelial carcinoma of the upper urinary tract: impact on patient survival. Int J Urol, 2010. 17: 848.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20812922

194. Dominguez-Escrig, J.L., et al. Potential Benefit of Lymph Node Dissection During Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review by the European Association of Urology Guidelines Panel on Non-muscle-invasive Bladder Cancer. Eur Urol Focus, 2019. 5: 224.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29158169

195. Dong, F., et al. Lymph node dissection could bring survival benefits to patients diagnosed with clinically node-negative upper urinary tract urothelial cancer: a population-based, propensity scorematched study. Int J Clin Oncol, 2019. 24: 296.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30334174

196. Lenis, A.T., et al. Role of surgical approach on lymph node dissection yield and survival in patients with upper tract urothelial carcinoma. Urol Oncol, 2018. 36: 9 e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29066013

197. Moschini, M., et al. Trends of lymphadenectomy in upper tract urothelial carcinoma (UTUC) patients treated with radical nephroureterectomy. World J Urol, 2017. 35: 1541.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28247066

198. Zareba, P., et al. Association between lymph node yield and survival among patients undergoing radical nephroureterectomy for urothelial carcinoma of the upper tract. Cancer, 2017. 123: 1741. 28152158
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28152158

199. Xylinas, E., et al. External validation of the pathological nodal staging score in upper tract urothelial carcinoma: A population-based study. Urol Oncol, 2017. 35: 33 e21.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27816402

200. Xylinas, E., et al. Prediction of true nodal status in patients with pathological lymph node negative upper tract urothelial carcinoma at radical nephroureterectomy. J Urol, 2013. 189: 468.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23253960

201. Matin, S.F., et al. Patterns of Lymphatic Metastases in Upper Tract Urothelial Carcinoma and Proposed Dissection Templates. J Urol, 2015. 194: 1567.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26094807

202. Kondo, T., et al. Template-based lymphadenectomy in urothelial carcinoma of the renal pelvis: a prospective study. Int J Urol, 2014. 21: 453.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24754341

203. Matin, S.F., et al. Incidence of downstaging and complete remission after neoadjuvant chemotherapy for high-risk upper tract transitional cell carcinoma. Cancer, 2010. 116: 3127.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564621

204. Liao, R.S., et al. Comparison of Pathological Stage in Patients Treated with and without Neoadjuvant Chemotherapy for High Risk Upper Tract Urothelial Carcinoma. J Urol, 2018. 200: 68.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29307680

205. Meng, X., et al. High Response Rates to Neoadjuvant Chemotherapy in High-Grade Upper Tract Urothelial Carcinoma. Urology, 2019. 129: 146.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30930207

206. Almassi, N., et al. Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on Pathologic Response in Patients With Upper Tract Urothelial Carcinoma Undergoing Extirpative Surgery. Clin Genitourin Cancer, 2018. 16: e1237.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30217764

207. Martini, A., et al. Pathological downstaging as a novel endpoint for the development of neoadjuvant chemotherapy for upper tract urothelial carcinoma. BJU Int, 2019.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30801918

208. Kubota, Y., et al. Oncological outcomes of neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced upper tract urothelial carcinoma: a multicenter study. Oncotarget, 2017. 8: 101500.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2925418134
UPPER URINARY TRACT UROTHELIAL CARCINOMA - UPDATE MARCH 2020.

209. Hosogoe, S., et al. Platinum-based Neoadjuvant Chemotherapy Improves Oncological Outcomes in Patients with Locally Advanced Upper Tract Urothelial Carcinoma. Eur Urol Focus, 2018. 4: 946.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28753881

210. Porten, S., et al. Neoadjuvant chemotherapy improves survival of patients with upper tract urothelial carcinoma. Cancer, 2014. 120: 1794.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24633966

211. Goldberg, H., et al. Does perioperative chemotherapy improve survival in upper tract urothelial carcinoma? A population based analysis. Oncotarget, 2018. 9: 18797.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29721162

212. Necchi, A., et al. Adjuvant chemotherapy after radical nephroureterectomy does not improve survival in patients with upper tract urothelial carcinoma: a joint study by the European Association of Urology-Young Academic Urologists and the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. BJU Int, 2018. 121: 252.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28940605

213. Fujita, K., et al. Adjuvant chemotherapy improves survival of patients with high-risk upper urinary tract urothelial carcinoma: a propensity score-matched analysis. BMC Urol, 2017. 17: 110.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29195499

214. Seisen, T., et al. Effectiveness of Adjuvant Chemotherapy After Radical Nephroureterectomy for Locally Advanced and/or Positive Regional Lymph Node Upper Tract Urothelial Carcinoma. J Clin Oncol, 2017. 35: 852.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28045620

215. Kaag, M.G., et al. Changes in renal function following nephroureterectomy may affect the use of perioperative chemotherapy. Eur Urol, 2010. 58: 581.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20619530

216. Lane, B.R., et al. Chronic kidney disease after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma and implications for the administration of perioperative chemotherapy. Cancer, 2010. 116: 2967.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564402

217. Hahn, A.W., et al. Effect of Adjuvant Radiotherapy on Survival in Patients with Locoregional Urothelial Malignancies of the Upper Urinary Tract. Anticancer Res, 2016. 36: 4051.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27466512

218. Huang, Y.C., et al. Adjuvant radiotherapy for locally advanced upper tract urothelial carcinoma. Sci Rep, 2016. 6: 38175.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27910890

219. Czito, B., et al. Adjuvant radiotherapy with and without concurrent chemotherapy for locally advanced transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. J Urol, 2004. 172: 1271.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371822

220. Iwata, T., et al. The role of adjuvant radiotherapy after surgery for upper and lower urinary tract urothelial carcinoma: A systematic review. Urol Oncol, 2019. 37: 659.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31255542

221. O'Brien, T., et al. Prevention of bladder tumours after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a prospective, multicentre, randomised clinical trial of a single postoperative intravesical dose of mitomycin C (the ODMIT-C Trial). Eur Urol, 2011. 60: 703.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21684068

222. Ito, A., et al. Prospective randomized phase II trial of a single early intravesical instillation of pirarubicin (THP) in the prevention of bladder recurrence after nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: the THP Monotherapy Study Group Trial. J Clin Oncol, 2013. 31: 1422.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23460707

223. Fang, D., et al. Prophylactic intravesical chemotherapy to prevent bladder tumors after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinomas: a systematic review and meta-analysis. Urol Int, 2013. 91: 291.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23948770

224. Dong, F., et al. How do organ-specific metastases affect prognosis and surgical treatment for patients with metastatic upper tract urothelial carcinoma: first evidence from population based data. Clin Exp Metastasis, 2017. 34: 467.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29500709

225. Seisen, T., et al. Efficacy of Systemic Chemotherapy Plus Radical Nephroureterectomy for Metastatic Upper Tract Urothelial Carcinoma. Eur Urol, 2017. 71: 714.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27912971
UPPER URINARY TRACT UROTHELIAL CARCINOMA - UPDATE MARCH 2020 35.

226. Moschini, M., et al. Efficacy of Surgery in the Primary Tumor Site for Metastatic Urothelial Cancer: Analysis of an International, Multicenter, Multidisciplinary Database. Eur Urol Oncol, 2019.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31307962

227. Nazzani, S., et al. Survival Effect of Nephroureterectomy in Metastatic Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma. Clin Genitourin Cancer, 2019. 17: e602.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31005472

228. Siefker-Radtke, A.O., et al. Is there a role for surgery in the management of metastatic urothelial cancer? The M. D. Anderson experience. J Urol, 2004. 171: 145.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665863

229. Abe, T., et al. Impact of multimodal treatment on survival in patients with metastatic urothelial cancer. Eur Urol, 2007. 52: 1106.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17367917

230. Lehmann, J., et al. Surgery for metastatic urothelial carcinoma with curative intent: the German experience (AUO AB 30/05). Eur Urol, 2009. 55: 1293.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19058907

231. Faltas, B.M., et al. Metastasectomy in older adults with urothelial carcinoma: Population-based analysis of use and outcomes. Urol Oncol, 2018. 36: 9 e11.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28988653

232. Moschini, M., et al. Impact of Primary Tumor Location on Survival from the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Advanced Urothelial Cancer Studies. J Urol, 2018. 199: 1149.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29158104

233. Balar, A.V., et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol, 2017. 18: 1483.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28967485

234. Balar, A.V., et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet, 2017. 389: 67.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27939400

235. Study of Pembrolizumab With or Without Platinum-based Combination Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Urothelial Carcinoma (MK-3475-361/KEYNOTE-361). Access date January 2020.
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02853305

236. Study of Atezolizumab as Monotherapy and in Combination With Platinum-Based Chemotherapy in Participants With Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma (IMvigor130). Access date January 2020.
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02807636

237. Study of MEDI4736 (Durvalumab) With or Without Tremelimumab Versus Standard of Care Chemotherapy in Urothelial Cancer. Access date January 2020.
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02516241

238. Study of Nivolumab in Combination With Ipilimumab or Standard of Care Chemotherapy Compared to the Standard of Care Chemotherapy Alone in Treatment of Patients With Untreated Inoperable or Metastatic Urothelial Cancer (CheckMate901). Access date January 2020.
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036098

239. A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Epacadostat (INCB024360) in Subjects With Selected Cancers (INCB 24360-202 / MK-3475-037 / KEYNOTE-037/ ECHO-202). Access date January 2020.
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02178722

240. Heers, H., et al. Vinflunine in the Treatment of Upper Tract Urothelial Carcinoma - Subgroup Analysis of an Observational Study. Anticancer Res, 2017. 37: 6437.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29061830

241. Bellmunt, J., et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med, 2017. 376: 1015.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28212060

242. Rosenberg, J.E., et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a singlearm, multicentre, phase 2 trial. Lancet, 2016. 387: 1909.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2695254636
UPPER URINARY TRACT UROTHELIAL CARCINOMA - UPDATE MARCH 2020.

243. Powles, T., et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet, 2018. 391: 748.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29268948

244. Sharma, P., et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol, 2017. 18: 312.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28131785

245. Patel, M.R., et al. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial. Lancet Oncol, 2018. 19: 51.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29217288

246. Apolo, A.B., et al. Avelumab, an Anti-Programmed Death-Ligand 1 Antibody, In Patients With Refractory Metastatic Urothelial Carcinoma: Results From a Multicenter, Phase Ib Study. J Clin Oncol, 2017. 35: 2117.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28375787

247. Powles, T., et al. Efficacy and Safety of Durvalumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: Updated Results From a Phase 1/2 Open-label Study. JAMA Oncol, 2017. 3: e172411.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28817753

248. Sharma, P., et al. Nivolumab Alone and With Ipilimumab in Previously Treated Metastatic Urothelial Carcinoma: CheckMate 032 Nivolumab 1 mg/kg Plus Ipilimumab 3 mg/kg Expansion Cohort Results. J Clin Oncol, 2019. 37: 1608.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31100038

249. Siefker-Radtke, A., et al. Immunotherapy in metastatic urothelial carcinoma: focus on immune checkpoint inhibition. Nat Rev Urol, 2018. 15: 112.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29205200

250. Ploussard, G., et al. Conditional survival after radical nephroureterectomy for upper tract carcinoma. Eur Urol, 2015. 67: 803.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25145551

251. Shigeta, K., et al. The Conditional Survival with Time of Intravesical Recurrence of Upper Tract Urothelial Carcinoma. J Urol, 2017. 198: 1278.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28634017

252. Mandalapu, R.S., et al. Update of the ICUD-SIU consultation on upper tract urothelial carcinoma 2016: treatment of low-risk upper tract urothelial carcinoma. World J Urol, 2017. 35: 355.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27233780

253. Bagley, D.H., et al. Ureteroscopic laser treatment of upper urinary tract neoplasms. World J Urol, 2010. 28: 143.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20229233

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К КЛИНИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО ИНВАЗИВНОМУ И МЕТАСТАТИЧЕСКОМУ РАКУ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

1. Rouprêt, M., et al., Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma. In: EAU Guidelines. 2020. European Association of Urology Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands.
https://uroweb.org/guideline/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/

2. Babjuk, M., et al., Guidelines on Non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1 and CIS). In: EAU Guidelines. 2020. European Association of Urology Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands.
https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/

3. Gakis, G., et al., Guidelines on Primary Urethral Carcinoma., I In: EAU Guidelines. 2020. European Association of Urology Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands.
https://uroweb.org/guideline/primary-urethral-carcinoma/

4. Witjes, J.A., et al. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. Eur Urol, 2017. 71: 462.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27375033

5. Horwich, A., et al. EAU-ESMO consensus statements on the management of advanced and variant bladder cancer-an international collaborative multi-stakeholder effort: under the auspices of the EAU and ESMO Guidelines Committees. Ann Oncol, 2019. 30: 1697.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31740927

6. Witjes, J.A., et al. EAU-ESMO consensus statements on the management of advanced and variant bladder cancer-an international collaborative multi-stakeholder effort: under the auspices of the EAU and ESMO Guidelines Committees. Eur Urol, 2019. S0302: 30763.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31753752

7. Guyatt, G.H., et al. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? BMJ, 2008. 336: 995.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456631

8. Guyatt, G.H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336: 924.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948

9. Phillips B, et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence 1998. Updated by Jeremy Howick, March 2009.
https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidencemarch-2009/

10. Ferlay, J., et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer, 2013. 49: 1374.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23485231

11. Burger, M., et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. Eur Urol, 2013. 63: 234.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22877502

12. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336: 1049.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467413

13. Bosetti, C., et al. Trends in mortality from urologic cancers in Europe, 1970-2008. Eur Urol, 2011. 60: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21497988

14. Chavan, S., et al. International variations in bladder cancer incidence and mortality. Eur Urol, 2014. 66: 59.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24451595
MUSCLE-INVASIVE AND METASTATIC BLADDER CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020 57.

15. Comperat, E., et al. Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. Virchows Arch, 2015. 466: 589.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25697540

16. Freedman, N.D., et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. JAMA, 2011. 306: 737.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21846855

17. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 2004. 83: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15285078

18. Brennan, P., et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 casecontrol studies. Int J Cancer, 2000. 86: 289.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10738259

19. Gandini, S., et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. Int J Cancer, 2008. 122: 155.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17893872

20. Pashos, C.L., et al. Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management. Cancer Pract, 2002. 10: 311.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12406054

21. Harling, M., et al. Bladder cancer among hairdressers: a meta-analysis. Occup Environ Med, 2010. 67: 351.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20447989

22. Weistenhofer, W., et al. N-acetyltransferase-2 and medical history in bladder cancer cases with a suspected occupational disease (BK 1301) in Germany. J Toxicol Environ Health A, 2008. 71: 906.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18569594

23. Rushton, L., et al. Occupation and cancer in Britain. Br J Cancer, 2010. 102: 1428.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20424618

24. Chrouser, K., et al. Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. J Urol, 2005. 174: 107.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947588

25. Nieder, A.M., et al. Radiation therapy for prostate cancer increases subsequent risk of bladder and rectal cancer: a population based cohort study. J Urol, 2008. 180: 2005.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18801517

26. Zelefsky, M.J., et al. Incidence of secondary cancer development after high-dose intensitymodulated radiotherapy and image-guided brachytherapy for the treatment of localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. 83: 953.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22172904

27. Zamora-Ros, R., et al. Flavonoid and lignan intake in relation to bladder cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. Br J Cancer, 2014.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25121955

28. Teleka, S., et al. Risk of bladder cancer by disease severity in relation to metabolic factors and smoking: A prospective pooled cohort study of 800,000 men and women. Int J Cancer, 2018. 143: 3071.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29756343

29. Xu, Y. Diabetes mellitus and the risk of bladder cancer: A PRISMA-compliant meta-analysis of cohort studies. Medicine (Baltimore). 2017. 96: e8588.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29145273

30. Adil, M., et al. Pioglitazone and risk of bladder cancer in type 2 diabetes mellitus patients: A systematic literature review and meta-analysis of observational studies using real-world data. Clin Epidemiol Global Health, 2018. 6: 61.
https://www.researchgate.net/publication/319141071_Pioglitazone_and_risk_of_bladder_cancer_in_type_2_diabetes_mellitus_patients_A_systematic_literature_review_and_meta-analysis_of_ observational_studies_using_real-world_data.

31. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 1994. 61: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7715068

32. Gouda, I., et al. Bilharziasis and bladder cancer: a time trend analysis of 9843 patients. J Egypt Natl Canc Inst, 2007. 19: 158.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19034337

33. Salem, H.K., et al. Changing patterns (age, incidence, and pathologic types) of schistosomaassociated bladder cancer in Egypt in the past decade. Urology, 2012. 79: 379.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2211228758
MUSCLE-INVASIVE AND METASTATIC BLADDER CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020.

34. Pelucchi, C., et al. Mechanisms of disease: The epidemiology of bladder cancer. Nat Clin Pract Urol, 2006. 3: 327.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16763645

35. Bayne, C.E., et al. Role of urinary tract infection in bladder cancer: a systematic review and metaanalysis. World J Urol, 2018. 36: 1181.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29520590

36. Yu, Z., et al. The risk of bladder cancer in patients with urinary calculi: a meta-analysis. Urolithiasis, 2018. 46: 573.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29305631

37. Liu, S., et al. The impact of female gender on bladder cancer-specific death risk after radical cystectomy: a meta-analysis of 27,912 patients. Int Urol Nephrol, 2015. 47: 951.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25894962

38. Waldhoer, T., et al. Sex Differences of >/= pT1 Bladder Cancer Survival in Austria: A Descriptive, Long-Term, Nation-Wide Analysis Based on 27,773 Patients. Urol Int, 2015. 94: 383.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25833466

39. Patafio, F.M., et al. Is there a gender effect in bladder cancer? A population-based study of practice and outcomes. Can Urol Assoc J, 2015. 9: 269.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26316913

40. Andreassen, B.K., et al. Bladder cancer survival: Women better off in the long run. Eur J Cancer, 2018. 95: 52.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29635144

41. Cohn, J.A., et al. Sex disparities in diagnosis of bladder cancer after initial presentation with hematuria: a nationwide claims-based investigation. Cancer, 2014. 120: 555.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24496869

42. Dietrich, K., et al. Parity, early menopause and the incidence of bladder cancer in women: a casecontrol study and meta-analysis. Eur J Cancer, 2011. 47: 592.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21067913

43. Scosyrev, E., et al. Sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US. Cancer, 2009. 115: 68.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19072984

44. Stenzl, A. Words of wisdom. Re: sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US. Eur Urol, 2010. 57: 729.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20965044

45. Martin, C., et al. Familial Cancer Clustering in Urothelial Cancer: A Population-Based Case-Control Study. J Natl Cancer Inst, 2018. 110: 527.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29228305

46. Murta-Nascimento, C., et al. Risk of bladder cancer associated with family history of cancer: do low-penetrance polymorphisms account for the increase in risk? Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2007. 16: 1595.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17684133

47. Figueroa, J.D., et al. Genome-wide association study identifies multiple loci associated with bladder cancer risk. Hum Mol Genet, 2014. 23: 1387.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24163127

48. Rothman, N., et al. A multi-stage genome-wide association study of bladder cancer identifies multiple susceptibility loci. Nat Genet, 2010. 42: 978.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20972438

49. Kiemeney, L.A., et al. Sequence variant on 8q24 confers susceptibility to urinary bladder cancer. Nat Genet, 2008. 40: 1307.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18794855

50. Varma, M., et al. Dataset for the reporting of urinary tract carcinoma-biopsy and transurethral resection specimen: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). Mod Pathol, 2019.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31685965

51. Stenzl, A. Current concepts for urinary diversion in women. Eur Urol (EAU Update series 1), 2003: 91.
https://www.eusupplements.europeanurology.com/article/S1570-9124(03)00018-7/pdf

52. Varinot, J., et al. Full analysis of the prostatic urethra at the time of radical cystoprostatectomy for bladder cancer: impact on final disease stage. Virchows Arch, 2009. 455: 449.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19841937
MUSCLE-INVASIVE AND METASTATIC BLADDER CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020 59.

53. Hansel, D.E., et al. A contemporary update on pathology standards for bladder cancer: transurethral resection and radical cystectomy specimens. Eur Urol, 2013. 63: 321.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23088996

54. Herr, H.W. Pathologic evaluation of radical cystectomy specimens. Cancer, 2002. 95: 668.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12209761

55. Fajkovic, H., et al. Extranodal extension is a powerful prognostic factor in bladder cancer patients with lymph node metastasis. Eur Urol, 2013. 64: 837.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22877503

56. Fritsche, H.M., et al. Prognostic value of perinodal lymphovascular invasion following radical cystectomy for lymph node-positive urothelial carcinoma. Eur Urol, 2013. 63: 739.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23079053

57. Neuzillet, Y., et al. Positive surgical margins and their locations in specimens are adverse prognosis features after radical cystectomy in non-metastatic carcinoma invading bladder muscle: results from a nationwide case-control study. BJU Int, 2013. 111: 1253.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23331375

58. Baltaci, S., et al. Reliability of frozen section examination of obturator lymph nodes and impact on lymph node dissection borders during radical cystectomy: results of a prospective multicentre study by the Turkish Society of Urooncology. BJU Int, 2011. 107: 547.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20633004

59. Jimenez, R.E., et al. Grading the invasive component of urothelial carcinoma of the bladder and its relationship with progression-free survival. Am J Surg Pathol, 2000. 24: 980.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10895820

60. Veskimae, E., et al. What Is the Prognostic and Clinical Importance of Urothelial and Nonurothelial Histological Variants of Bladder Cancer in Predicting Oncological Outcomes in Patients with Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer? A European Association of Urology Muscle Invasive and Metastatic Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. Eur Urol Oncol, 2019. 2: 625.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31601522

61. Sjodahl, G., et al. A molecular taxonomy for urothelial carcinoma. Clin Cancer Res, 2012. 18: 3377.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22553347

62. Choi, W., et al. Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. Cancer Cell, 2014. 25: 152.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24525232

63. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th edn. 2016, Lyon, France
https://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=1&codcol=70&codcch=4008

64. Sauter G., et al. Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias., In: WHO classification of tumors of the urinary system and male genital organs. Eble J.N., Sauter G., Epstein J.I., Sesterhenn I.A., editors. 2004, IARCC Press: Lyon.

65. Comperat, E.M., et al. Grading of Urothelial Carcinoma and The New "World Health Organisation Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs 2016". Eur Urol Focus, 2019. 5: 457.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29366854

66. Brierley J.D., et al. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn. 2017, Oxford.
https://www.uicc.org/8th-edition-uicc-tnm-classification-malignant-tumors-published

67. Jensen, J.B., et al. Incidence of occult lymph-node metastasis missed by standard pathological examination in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy. Scand J Urol Nephrol, 2011. 45: 419.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21767245

68. Mariappan, P., et al. Good quality white-light transurethral resection of bladder tumours (GQ-WLTURBT) with experienced surgeons performing complete resections and obtaining detrusor muscle reduces early recurrence in new non-muscle-invasive bladder cancer: validation across time and place and recommendation for benchmarking. BJU Int, 2012. 109: 1666.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22044434

69. Fossa, S.D., et al. Clinical significance of the "palpable mass" in patients with muscle-infiltrating bladder cancer undergoing cystectomy after pre-operative radiotherapy. Br J Urol, 1991. 67: 54.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/199327760
MUSCLE-INVASIVE AND METASTATIC BLADDER CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020.

70. Wijkstrom, H., et al. Evaluation of clinical staging before cystectomy in transitional cell bladder carcinoma: a long-term follow-up of 276 consecutive patients. Br J Urol, 1998. 81: 686.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9634042

71. Ploeg, M., et al. Discrepancy between clinical staging through bimanual palpation and pathological staging after cystectomy. Urol Oncol, 2012. 30: 247.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20451418

72. Lokeshwar, V.B., et al. Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers. Urology, 2005. 66: 35.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16399415

73. Raitanen, M.P., et al. Differences between local and review urinary cytology in diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. Eur Urol, 2002. 41: 284.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12180229

74. van Rhijn, B.W., et al. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. Eur Urol, 2005. 47: 736.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15925067

75. Barkan, G.A., et al. The Paris System for Reporting Urinary Cytology: The Quest to Develop a Standardized Terminology. Adv Anat Pathol, 2016. 23: 193.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27233050

76. Mariappan, P., et al. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. Eur Urol, 2010. 57: 843.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19524354

77. Stenzl, A., et al. Hexaminolevulinate guided fluorescence cystoscopy reduces recurrence in patients with nonmuscle invasive bladder cancer. J Urol, 2010. 184: 1907.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20850152

78. Burger, M., et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. Eur Urol, 2013. 64: 846.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23602406

79. Matzkin, H., et al. Transitional cell carcinoma of the prostate. J Urol, 1991. 146: 1207.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1942262

80. Mungan, M.U., et al. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. Eur Urol, 2005. 48: 760.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16005563

81. Weiner, A.B., et al. Tumor Location May Predict Adverse Pathology and Survival Following Definitive Treatment for Bladder Cancer: A National Cohort Study. Eur Urol Oncol, 2019. 2: 304.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31200845

82. Kassouf, W., et al. Prostatic urethral biopsy has limited usefulness in counseling patients regarding final urethral margin status during orthotopic neobladder reconstruction. J Urol, 2008. 180: 164.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18485384

83. Walsh, D.L., et al. Dilemmas in the treatment of urothelial cancers of the prostate. Urol Oncol, 2009. 27: 352.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18439852

84. Lebret, T., et al. Urethral recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder. Predictive value of preoperative latero-montanal biopsies and urethral frozen sections during prostatocystectomy. Eur Urol, 1998. 33: 170.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9519359

85. Miladi, M., et al. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. Eur Urol, 2003. 43: 241.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12600426

86. Jakse, G., et al. A second-look TUR in T1 transitional cell carcinoma: why? Eur Urol, 2004. 45: 539.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15082193

87. Brauers, A., et al. Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early? J Urol, 2001. 165: 808.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11176474

88. Schips, L., et al. Is repeated transurethral resection justified in patients with newly diagnosed superficial bladder cancer? Urology, 2002. 59: 220.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11834389
MUSCLE-INVASIVE AND METASTATIC BLADDER CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020 61.

89. Grimm, M.O., et al. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. J Urol, 2003. 170: 433.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12853793

90. Divrik, R.T., et al. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. J Urol, 2006. 175: 1641.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16600720

91. Jahnson, S., et al. Results of second-look resection after primary resection of T1 tumour of the urinary bladder. Scand J Urol Nephrol, 2005. 39: 206.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16127800

92. Damiano, R., et al. Clinicopathologic features of prostate adenocarcinoma incidentally discovered at the time of radical cystectomy: an evidence-based analysis. Eur Urol, 2007. 52: 648.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17600614

93. Gakis, G., et al. Incidental prostate cancer at radical cystoprostatectomy: implications for apexsparing surgery. BJU Int, 2010. 105: 468.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20102366

94. Bruins, H.M., et al. Incidental prostate cancer in patients with bladder urothelial carcinoma: comprehensive analysis of 1,476 radical cystoprostatectomy specimens. J Urol, 2013. 190: 1704.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23707451

95. Kaelberer, J.B., et al. Incidental prostate cancer diagnosed at radical cystoprostatectomy for bladder cancer: disease-specific outcomes and survival. Prostate Int, 2016. 4: 107.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27689068

96. Mottet, N., et al, EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guidelines, In: EAU Guidelines 2020. European Association of Urology Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands.
https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/

97. Svatek, R.S., et al. Intravesical tumor involvement of the trigone is associated with nodal metastasis in patients undergoing radical cystectomy. Urology, 2014. 84: 1147.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25174656

98. Jewett, H.J. Proceedings: Cancer of the bladder. Diagnosis and staging. Cancer, 1973. 32: 1072.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4757902

99. Paik, M.L., et al. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. J Urol, 2000. 163: 1693.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799162

100. Huang, L., et al. The Diagnostic Value of MR Imaging in Differentiating T Staging of Bladder Cancer: A Meta-Analysis. Radiology, 2018. 286: 502.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29206594

101. Barentsz, J.O., et al. Staging urinary bladder cancer after transurethral biopsy: value of fast dynamic contrast-enhanced MR imaging. Radiology, 1996. 201: 185.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8816542

102. Mallampati, G.K., et al. MR imaging of the bladder. Magn Reson Imaging Clin N Am, 2004. 12: 545.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15271370

103. Rajesh, A., et al. Bladder cancer: evaluation of staging accuracy using dynamic MRI. Clin Radiol, 2011. 66: 1140.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21924408

104. Thomsen, H.S. Nephrogenic systemic fibrosis: history and epidemiology. Radiol Clin North Am, 2009. 47: 827.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19744597

105. Kundra, V., et al. Imaging in oncology from the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center. Imaging in the diagnosis, staging, and follow-up of cancer of the urinary bladder. AJR Am J Roentgenol, 2003. 180: 1045.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12646453

106. Kim, B., et al. Bladder tumor staging: comparison of contrast-enhanced CT, T1- and T2-weighted MR imaging, dynamic gadolinium-enhanced imaging, and late gadolinium-enhanced imaging. Radiology, 1994. 193: 239.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8090898

107. Kim, J.K., et al. Bladder cancer: analysis of multi-detector row helical CT enhancement pattern and accuracy in tumor detection and perivesical staging. Radiology, 2004. 231: 725.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1511811162
MUSCLE-INVASIVE AND METASTATIC BLADDER CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020.

108. Yang, W.T., et al. Comparison of dynamic helical CT and dynamic MR imaging in the evaluation of pelvic lymph nodes in cervical carcinoma. AJR Am J Roentgenol, 2000. 175: 759.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10954463

109. Kim, S.H., et al. Uterine cervical carcinoma: evaluation of pelvic lymph node metastasis with MR imaging. Radiology, 1994. 190: 807.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8115631

110. Kim, S.H., et al. Uterine cervical carcinoma: comparison of CT and MR findings. Radiology, 1990. 175: 45.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2315503

111. Oyen, R.H., et al. Lymph node staging of localized prostatic carcinoma with CT and CT-guided fineneedle aspiration biopsy: prospective study of 285 patients. Radiology, 1994. 190: 315.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8284375

112. Barentsz, J.O., et al. MR imaging of the male pelvis. Eur Radiol, 1999. 9: 1722.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10602944

113. Dorfman, R.E., et al. Upper abdominal lymph nodes: criteria for normal size determined with CT. Radiology, 1991. 180: 319.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2068292

114. Vind-Kezunovic, S., et al. Detection of Lymph Node Metastasis in Patients with Bladder Cancer using Maximum Standardised Uptake Value and (18)F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography: Results from a High-volume Centre Including Long-term Follow-up. Eur Urol Focus, 2019. 5: 90.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28753817

115. Ito, Y., et al. Preoperative hydronephrosis grade independently predicts worse pathological outcomes in patients undergoing nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. J Urol, 2011. 185: 1621.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21419429

116. Cowan, N.C., et al. Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. BJU Int, 2007. 99: 1363.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17428251

117. Messer, J.C., et al. Multi-institutional validation of the ability of preoperative hydronephrosis to predict advanced pathologic tumor stage in upper-tract urothelial carcinoma. Urol Oncol, 2013. 31: 904.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21906967

118. Hurel, S., et al. Influence of preoperative factors on the oncologic outcome for upper urinary tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. World J Urol, 2015. 33: 335.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24810657

119. Verhoest, G., et al. Predictive factors of recurrence and survival of upper tract urothelial carcinomas. World J Urol, 2011. 29: 495.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21681525

120. Takahashi, N., et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. J Urol, 2010. 183: 1330.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171676

121. Girvin, F., et al. Pulmonary nodules: detection, assessment, and CAD. AJR Am J Roentgenol, 2008. 191: 1057.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18806142

122. Heidenreich, A., et al. Imaging studies in metastatic urogenital cancer patients undergoing systemic therapy: recommendations of a multidisciplinary consensus meeting of the Association of Urological Oncology of the German Cancer Society. Urol Int, 2010. 85: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20693823

123. Braendengen, M., et al. Clinical significance of routine pre-cystectomy bone scans in patients with muscle-invasive bladder cancer. Br J Urol, 1996. 77: 36.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8653315

124. Brismar, J., et al. Bone scintigraphy in staging of bladder carcinoma. Acta Radiol, 1988. 29: 251.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2965914

125. Lauenstein, T.C., et al. Whole-body MR imaging: evaluation of patients for metastases. Radiology, 2004. 233: 139.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15317952

126. Schmidt, G.P., et al. Whole-body MR imaging of bone marrow. Eur J Radiol, 2005. 55: 33.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15950099
MUSCLE-INVASIVE AND METASTATIC BLADDER CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020 63.

127. Yang, Z., et al. Is whole-body fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET/CT plus additional pelvic images (oral hydration-voiding-refilling) useful for detecting recurrent bladder cancer? Ann Nucl Med, 2012. 26: 571.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22763630

128. Maurer, T., et al. Diagnostic efficacy of [11C]choline positron emission tomography/computed tomography compared with conventional computed tomography in lymph node staging of patients with bladder cancer prior to radical cystectomy. Eur Urol, 2012. 61: 1031.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22196847

129. Yoshida, S., et al. Role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in predicting sensitivity to chemoradiotherapy in muscle-invasive bladder cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. 83: e21.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22414281

130. Game, X., et al. Radical cystectomy in patients older than 75 years: assessment of morbidity and mortality. Eur Urol, 2001. 39: 525.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11464032

131. Clark, P.E., et al. Radical cystectomy in the elderly: comparison of clincal outcomes between younger and older patients. Cancer, 2005. 104: 36.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15912515

132. May, M., et al. Results from three municipal hospitals regarding radical cystectomy on elderly patients. Int Braz J Urol, 2007. 33: 764.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18199344

133. Miller, D.C., et al. The impact of co-morbid disease on cancer control and survival following radical cystectomy. J Urol, 2003. 169: 105.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478114

134. Haden, T.D., et al. Comparative Perioperative Outcomes in Septuagenarians and Octogenarians Undergoing Radical Cystectomy for Bladder Cancer-Do Outcomes Differ? Eur Urol Focus, 2018. 4: 895.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28865996

135. Solomon, D., et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Geriatric Assessment Methods for Clinical Decision-making. Geriatric Assessment Methods for Clinical Decision making. JAGS, 1988. 35: 342.
https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1532-5415.1988.tb02362.x

136. Mayr, R., et al. Sarcopenia as a comorbidity-independent predictor of survival following radical cystectomy for bladder cancer. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2018. 9: 505.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29479839

137. Lawrentschuk, N., et al. Prevention and management of complications following radical cystectomy for bladder cancer. Eur Urol, 2010. 57: 983.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20227172

138. Donahue, T.F., et al. Risk factors for the development of parastomal hernia after radical cystectomy. J Urol, 2014. 191: 1708.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24384155

139. Djaladat, H., et al. The association of preoperative serum albumin level and American Society of Anesthesiologists (ASA) score on early complications and survival of patients undergoing radical cystectomy for urothelial bladder cancer. BJU Int, 2014. 113: 887.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23906037

140. Garg, T., et al. Preoperative serum albumin is associated with mortality and complications after radical cystectomy. BJU Int, 2014. 113: 918.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24053616

141. Rochon, P.A., et al. Comorbid illness is associated with survival and length of hospital stay in patients with chronic disability. A prospective comparison of three comorbidity indices. Med Care, 1996. 34: 1093.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911426

142. Feinstein, A.R. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. J Chronic Dis, 1970. 23: 455.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26309916

143. Zietman, A.L., et al. Organ-conserving approaches to muscle-invasive bladder cancer: future alternatives to radical cystectomy. Ann Med, 2000. 32: 34.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10711576

144. Lughezzani, G., et al. A population-based competing-risks analysis of the survival of patients treated with radical cystectomy for bladder cancer. Cancer, 2011. 117: 103.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2080360664
MUSCLE-INVASIVE AND METASTATIC BLADDER CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020.

145. Froehner, M., et al. Complications following radical cystectomy for bladder cancer in the elderly. Eur Urol, 2009. 56: 443.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19481861

146. de Groot, V., et al. How to measure comorbidity. a critical review of available methods. J Clin Epidemiol, 2003. 56: 221.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12725876

147. Linn, B.S., et al. Cumulative illness rating scale. J Am Geriatr Soc, 1968. 16: 622.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5646906

148. Kaplan, M.H., et al. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. J Chronic Dis, 1974. 27: 387.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4436428

149. Charlson, M.E., et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis, 1987. 40: 373.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3558716

150. Greenfield, S., et al. The importance of co-existent disease in the occurrence of postoperative complications and one-year recovery in patients undergoing total hip replacement. Comorbidity and outcomes after hip replacement. Med Care, 1993. 31: 141.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8433577

151. Paleri, V., et al. Applicability of the adult comorbidity evaluation - 27 and the Charlson indexes to assess comorbidity by notes extraction in a cohort of United Kingdom patients with head and neck cancer: a retrospective study. J Laryngol Otol, 2002. 116: 200.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11893262

152. Litwin, M.S., et al. Assessment of prognosis with the total illness burden index for prostate cancer: aiding clinicians in treatment choice. Cancer, 2007. 109: 1777.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17354226

153. Mayr, R., et al. Predictive capacity of four comorbidity indices estimating perioperative mortality after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. BJU Int, 2012. 110: E222.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22314129

154. Morgan, T.M., et al. Predicting the probability of 90-day survival of elderly patients with bladder cancer treated with radical cystectomy. J Urol, 2011. 186: 829.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21788035

155. Abdollah, F., et al. Development and validation of a reference table for prediction of postoperative mortality rate in patients treated with radical cystectomy: a population-based study. Ann Surg Oncol, 2012. 19: 309.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21701925

156. Koppie, T.M., et al. Age-adjusted Charlson comorbidity score is associated with treatment decisions and clinical outcomes for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. Cancer, 2008. 112: 2384.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18404699

157. Bolenz, C., et al. Management of elderly patients with urothelial carcinoma of the bladder: guideline concordance and predictors of overall survival. BJU Int, 2010. 106: 1324.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20500510

158. Yoo, S., et al. Does radical cystectomy improve overall survival in octogenarians with muscleinvasive bladder cancer? Korean J Urol, 2011. 52: 446.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21860763

159. Mayr, R., et al. Comorbidity and performance indices as predictors of cancer-independent mortality but not of cancer-specific mortality after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. Eur Urol, 2012. 62: 662.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22534059

160. Hall, W.H., et al. An electronic application for rapidly calculating Charlson comorbidity score. BMC Cancer, 2004. 4: 94.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15610554

161. Extermann, M., et al. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. J Clin Oncol, 1998. 16: 1582.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9552069

162. Blagden, S.P., et al. Performance status score: do patients and their oncologists agree? Br J Cancer, 2003. 89: 1022.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12966419
MUSCLE-INVASIVE AND METASTATIC BLADDER CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020 65.

163. Logothetis, C.J., et al. Escalated MVAC with or without recombinant human granulocytemacrophage colony-stimulating factor for the initial treatment of advanced malignant urothelial tumors: results of a randomized trial. J Clin Oncol, 1995. 13: 2272.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7666085

164. von der Maase, H., et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. J Clin Oncol, 2000. 18: 3068.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11001674

165. Niegisch, G., et al. Prognostic factors in second-line treatment of urothelial cancers with gemcitabine and paclitaxel (German Association of Urological Oncology trial AB20/99). Eur Urol, 2011. 60: 1087.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21839579

166. Cohen, H.J., et al. A controlled trial of inpatient and outpatient geriatric evaluation and management. N Engl J Med, 2002. 346: 905.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11907291

167. Balducci, L., et al. General guidelines for the management of older patients with cancer. Oncology (Williston Park), 2000. 14: 221.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11195414

168. Castagneto, B., et al. Single-agent gemcitabine in previously untreated elderly patients with advanced bladder carcinoma: response to treatment and correlation with the comprehensive geriatric assessment. Oncology, 2004. 67: 27.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15459492

169. Dutta, R., et al. Effect of tumor location on survival in urinary bladder adenocarcinoma: A population-based analysis. Urol Oncol, 2016. 34: 531.e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27427223

170. Mathieu, R., et al. The prognostic role of lymphovascular invasion in urothelial carcinoma of the bladder. Nat Rev Urol, 2016. 13: 471.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27431340

171. Kimura, S., et al. Prognostic value of concomitant carcinoma in situ in the radical cystectomy specimen: A systematic review and meta-analysis. J Urol, 2018. 1: 46.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30077559

172. Donat, S.M., et al. Mechanisms of prostatic stromal invasion in patients with bladder cancer: clinical significance. J Urol, 2001. 165: 1117.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11257650

173. Paner, G.P., et al. Challenges in Pathologic Staging of Bladder Cancer: Proposals for Fresh Approaches of Assessing Pathologic Stage in Light of Recent Studies and Observations Pertaining to Bladder Histoanatomic Variances. Adv Anat Pathol, 2017. 24: 113.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28398951

174. Moschini, M., et al. Impact of the Level of Urothelial Carcinoma Involvement of the Prostate on Survival after Radical Cystectomy. Bladder Cancer, 2017. 3: 161.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28824943

175. Wu, S., et al. Pretreatment Neutrophil-Lymphocyte Ratio as a Predictor in Bladder Cancer and Metastatic or Unresectable Urothelial Carcinoma Patients: a Pooled Analysis of Comparative Studies. Cell Physiol Biochem, 2018. 46: 1352.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29689562

176. Ojerholm, E., et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a bladder cancer biomarker: Assessing prognostic and predictive value in SWOG 8710. Cancer, 2017. 123: 794.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27787873

177. Ku, J.H., et al. Lymph node density as a prognostic variable in node-positive bladder cancer: a meta-analysis. BMC Cancer, 2015. 15: 447.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26027955

178. Lee, D., et al. Lymph node density vs. the American Joint Committee on Cancer TNM nodal staging system in node-positive bladder cancer in patients undergoing extended or super-extended pelvic lymphadenectomy. Urol Oncol, 2017. 35: 151.e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28139370

179. Jensen, J.B., et al. Evaluation of different lymph node (LN) variables as prognostic markers in patients undergoing radical cystectomy and extended LN dissection to the level of the inferior mesenteric artery. BJU Int, 2012. 109: 388.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2185153866
MUSCLE-INVASIVE AND METASTATIC BLADDER CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020.

180. Bruins, H.M., et al. Critical evaluation of the American Joint Committee on Cancer TNM nodal staging system in patients with lymph node-positive disease after radical cystectomy. Eur Urol, 2012. 62: 671.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22575915

181. Choi, W., et al. Intrinsic basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer. Nat Rev Urol, 2014. 11: 400.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24960601

182. Warrick, J.I., et al. Intratumoral Heterogeneity of Bladder Cancer by Molecular Subtypes and Histologic Variants. Eur Urol, 2019. 75: 18.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30266310

183. Kamoun, A., et al. A Consensus Molecular Classification of Muscle-invasive Bladder Cancer. Eur Urol, 2019.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31563503

184. Pietzak, E.J., et al. Genomic Differences Between "Primary" and "Secondary" Muscle-invasive Bladder Cancer as a Basis for Disparate Outcomes to Cisplatin-based Neoadjuvant Chemotherapy. Eur Urol, 2019. 75: 231.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30290956

185. Motterle, G., et al. Predicting Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Bladder Cancer. Eur Urol Focus, 2019.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31708469

186. Shariat, S.F., et al. Association of angiogenesis related markers with bladder cancer outcomes and other molecular markers. J Urol, 2010. 183: 1744.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20299037

187. Gallagher, D.J., et al. Detection of circulating tumor cells in patients with urothelial cancer. Ann Oncol, 2009. 20: 305.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18836088

188. Flaig, T.W., et al. Detection of circulating tumor cells in metastatic and clinically localized urothelial carcinoma. Urology, 2011. 78: 863.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21813167

189. Tripathi, A., et al. The utility of next generation sequencing in advanced urothelial carcinoma. Eur Urol Focus, 2020. 6: 41.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31708470

190. Necchi, A., et al. Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy Before Radical Cystectomy in Patients With Muscle-Invasive Urothelial Bladder Carcinoma (PURE-01): An Open-Label, Single-Arm, Phase II Study. J Clin Oncol, 2018: JCO1801148.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30343614

191. Necchi, A., et al. Updated Results of PURE-01 with Preliminary Activity of Neoadjuvant Pembrolizumab in Patients with Muscle-invasive Bladder Carcinoma with Variant Histologies. Eur Urol, 2019.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31708296

192. Cambier, S., et al. EORTC Nomograms and Risk Groups for Predicting Recurrence, Progression, and Disease-specific and Overall Survival in Non-Muscle-invasive Stage Ta-T1 Urothelial Bladder Cancer Patients Treated with 1-3 Years of Maintenance Bacillus Calmette-Guerin. Eur Urol, 2016. 69: 60.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26210894

193. Sylvester, R.J., et al. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin, and bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. Eur Urol, 2010. 57: 766.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20034729

194. Sylvester, R.J., et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. J Urol, 2002. 168: 1964.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394686

195. Bohle, A., et al. Intravesical bacille Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. Urology, 2004. 63: 682.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15072879

196. Malmstrom, P.U., et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for nonmuscle- invasive bladder cancer. Eur Urol, 2009. 56: 247.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19409692
MUSCLE-INVASIVE AND METASTATIC BLADDER CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020 67.

197. Hautmann, R.E., et al. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. J Urol, 2006. 176: 486.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813874

198. Madersbacher, S., et al. Radical cystectomy for bladder cancer today--a homogeneous series without neoadjuvant therapy. J Clin Oncol, 2003. 21: 690.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12586807

199. Stein, J.P., et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. J Clin Oncol, 2001. 19: 666.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157016

200. Schwaibold, H.E., et al. The value of a second transurethral resection for T1 bladder cancer. BJU Int, 2006. 97: 1199.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16566814

201. Dalbagni, G., et al. Clinical outcome in a contemporary series of restaged patients with clinical T1 bladder cancer. Eur Urol, 2009. 56: 903.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19632765

202. Palou, J., et al. Recurrence, progression and cancer-specific mortality according to stage at re-TUR in T1G3 bladder cancer patients treated with BCG: not as bad as previously thought. World J Urol, 2018. 36: 1621.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29721611

203. Zakaria, A.S., et al. Survival after Radical Cystectomy for Bladder Cancer in Relation to Prior Non- Muscle Invasive Disease in Quebec. Urol Int, 2016. 97: 49.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26863611

204. van den Bosch, S., et al. Long-term cancer-specific survival in patients with high-risk, non-muscleinvasive bladder cancer and tumour progression: a systematic review. Eur Urol, 2011. 60: 493.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21664041

205. Willis, D.L., et al. Clinical outcomes of cT1 micropapillary bladder cancer. J Urol, 2015. 193: 1129.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25254936

206. Palou, J., et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guerin. Eur Urol, 2012. 62: 118.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22101115

207. Sylvester, R.J., et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. Eur Urol, 2006. 49: 466.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16442208

208. Fernandez-Gomez, J., et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. J Urol, 2009. 182: 2195.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19758621

209. Kamat, A.M., et al. The case for early cystectomy in the treatment of nonmuscle invasive micropapillary bladder carcinoma. J Urol, 2006. 175: 881.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469571

210. Pansadoro, V., et al. Long-term follow-up of G3T1 transitional cell carcinoma of the bladder treated with intravesical bacille Calmette-Guerin: 18-year experience. Urology, 2002. 59: 227.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11834391

211. Margel, D., et al. Long-term follow-up of patients with Stage T1 high-grade transitional cell carcinoma managed by Bacille Calmette-Guerin immunotherapy. Urology, 2007. 69: 78.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17270621

212. Herr, H.W., et al. Defining bacillus Calmette-Guerin refractory superficial bladder tumors. J Urol, 2003. 169: 1706.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12686813

213. Solsona, E., et al. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. J Urol, 2000. 164: 685.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10953125

214. Lerner, S.P., et al. Failure to achieve a complete response to induction BCG therapy is associated with increased risk of disease worsening and death in patients with high risk non-muscle invasive bladder cancer. Urol Oncol, 2009. 27: 155.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1836711768
MUSCLE-INVASIVE AND METASTATIC BLADDER CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020.

215. Sylvester, R.J., et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. Urology, 2005. 66: 90.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16399418

216. Lamm, D., et al. Updated concepts and treatment of carcinoma in situ. Urol Oncol, 1998. 4: 130.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21227218

217. Jakse, G., et al. Intravesical BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder: long-term results of EORTC GU Group phase II protocol 30861. Eur Urol, 2001. 40: 144.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11528191

218. Kamat, A.M., et al. Definitions, End Points, and Clinical Trial Designs for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Recommendations From the International Bladder Cancer Group. J Clin Oncol, 2016. 34: 1935.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26811532

219. Witjes, J.A., et al. Clinical Practice Recommendations for the Prevention and Management of Intravesical Therapy–Associated Adverse Events. Eur Urol Suppl, 2008. 7: 667.
https://www.eu-openscience.europeanurology.com/article/S1569-9056(08)00110-3/fulltext

220. Raj, G.V., et al. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. J Urol, 2007. 177: 1283.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382713

221. Yates, D.R., et al. Treatment options available for bacillus Calmette-Guerin failure in non-muscleinvasive bladder cancer. Eur Urol, 2012. 62: 1088.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22959049

222. Stein, J.P., et al. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. World J Urol, 2006. 24: 296.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16518661

223. Dalbagni, G., et al. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. J Urol, 2001. 165: 1111.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11257649

224. Bassi, P., et al. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort. J Urol, 1999. 161: 1494.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10210380

225. Ghoneim, M.A., et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases. J Urol, 1997. 158: 393.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9224310

226. David, K.A., et al. Low incidence of perioperative chemotherapy for stage III bladder cancer 1998 to 2003: a report from the National Cancer Data Base. J Urol, 2007. 178: 451.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17561135

227. Porter, M.P., et al. Patterns of use of systemic chemotherapy for Medicare beneficiaries with urothelial bladder cancer. Urol Oncol, 2011. 29: 252.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19450992

228. Sanchez-Ortiz, R.F., et al. An interval longer than 12 weeks between the diagnosis of muscle invasion and cystectomy is associated with worse outcome in bladder carcinoma. J Urol, 2003. 169: 110.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478115

229. Stein, J.P. Contemporary concepts of radical cystectomy and the treatment of bladder cancer. J Urol, 2003. 169: 116.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478116

230. Grossman, H.B., et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. N Engl J Med, 2003. 349: 859.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12944571

231. Sherif, A., et al. Neoadjuvant cisplatinum based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. Eur Urol, 2004. 45: 297.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15036674

232. Griffiths, G., et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. J Clin Oncol, 2011. 29: 2171.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21502557

233. Sherif, A., et al. Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy for invasive bladder cancer -- Nordic cystectomy trial 2. Scand J Urol Nephrol, 2002. 36: 419.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12623505

234. Sengelov, L., et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and methotrexate in patients with muscle-invasive bladder tumours. Acta Oncol, 2002. 41: 447.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12442921
MUSCLE-INVASIVE AND METASTATIC BLADDER CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020 69.

235. Orsatti, M., et al. Alternating chemo-radiotherapy in bladder cancer: a conservative approach. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995. 33: 173.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7642415

236. Shipley, W.U., et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. J Clin Oncol, 1998. 16: 3576.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9817278

237. Abol-Enein H, et al. Neo-adjuvant chemotherapy in the treatment of invasive transitional bladder cancer. A controlled prospective randomized study. Br J Urol 1997. 79: 174.
https://www.researchgate.net/publication/279621730_Neo-adjuvant_chemotherapy_in_the_treatment_of_invasive_transitional_bladder_cancer_a_controlled_prospective_randomized_study

238. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Lancet, 2003. 361: 1927.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12801735

239. Winquist, E., et al. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. J Urol, 2004. 171: 561.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14713760

240. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and metaanalysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. Eur Urol, 2005. 48: 202.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939524

241. Wallace, D.M., et al. Neo-adjuvant (pre-emptive) cisplatin therapy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder. Br J Urol, 1991. 67: 608.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2070206

242. Martinez-Pineiro, J.A., et al. Neoadjuvant cisplatin chemotherapy before radical cystectomy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a prospective randomized phase III study. J Urol, 1995. 153: 964.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7853584

243. Rintala, E., et al. Neoadjuvant chemotherapy in bladder cancer: a randomized study. Nordic Cystectomy Trial I. Scand J Urol Nephrol, 1993. 27: 355.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8290916

244. Malmstrom, P.U., et al. Five-year followup of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy: Nordic Cystectomy Trial I. The Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group. J Urol, 1996. 155: 1903.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8618283

245. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. International collaboration of trialists. Lancet, 1999. 354: 533.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10470696

246. Yin, M., et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. Oncologist, 2016. 21: 708.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27053504

247. Galsky, M.D., et al. Comparative effectiveness of gemcitabine plus cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin as neoadjuvant therapy for muscle-invasive bladder cancer. Cancer, 2015. 121: 2586.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25872978

248. Yuh, B.E., et al. Pooled analysis of clinical outcomes with neoadjuvant cisplatin and gemcitabine chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. J Urol, 2013. 189: 1682.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23123547

249. Lee, F.C., et al. Pathologic Response Rates of Gemcitabine/Cisplatin versus Methotrexate/ Vinblastine/Adriamycin/Cisplatin Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle Invasive Urothelial Bladder Cancer. Adv Urol, 2013. 2013: 317190.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24382958

250. Dash, A., et al. A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a retrospective experience. Cancer, 2008. 113: 2471.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18823036

251. Choueiri, T.K., et al. Neoadjuvant dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with pegfilgrastim support in muscle-invasive urothelial cancer: pathologic, radiologic, and biomarker correlates. J Clin Oncol, 2014. 32: 1889.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2482188370
MUSCLE-INVASIVE AND METASTATIC BLADDER CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020

252. Plimack, E.R., et al. Accelerated methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin is safe, effective, and efficient neoadjuvant treatment for muscle-invasive bladder cancer: results of a multicenter phase II study with molecular correlates of response and toxicity. J Clin Oncol, 2014. 32: 1895.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24821881

253. Peyton, C.C., et al. Downstaging and Survival Outcomes Associated With Neoadjuvant Chemotherapy Regimens Among Patients Treated With Cystectomy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. JAMA Oncol, 2018. 4: 1535.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30178038

254. Anari, F., et al. Neoadjuvant Dose-dense Gemcitabine and Cisplatin in Muscle-invasive Bladder Cancer: Results of a Phase 2 Trial. Eur Urol Oncol, 2018. 1: 54.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30420974

255. Iyer, G., et al. Multicenter Prospective Phase II Trial of Neoadjuvant Dose-Dense Gemcitabine Plus Cisplatin in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer. J Clin Oncol, 2018. 36: 1949.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29742009

256. Vetterlein, M.W., et al. Neoadjuvant chemotherapy prior to radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer with variant histology. Cancer, 2017. 123: 4346.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28743155

257. Hanna, N., et al. Effectiveness of Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer in the Current Real World Setting in the USA. Eur Urol Oncol, 2018. 1: 83.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31100232

258. Osterman, C.K., et al. Efficacy of Split Schedule Versus Conventional Schedule Neoadjuvant Cisplatin-Based Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. Oncologist, 2019. 24: 688.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30728277

259. Panebianco, V., et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Bladder Cancer: Development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). Eur Urol, 2018. 74: 294.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29755006

260. Letocha, H., et al. Positron emission tomography with L-methyl-11C-methionine in the monitoring of therapy response in muscle-invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Br J Urol, 1994. 74: 767.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7827849

261. Nishimura, K., et al. The effects of neoadjuvant chemotherapy and chemo-radiation therapy on MRI staging in invasive bladder cancer: comparative study based on the pathological examination of whole layer bladder wall. Int Urol Nephrol, 2009. 41: 869.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19396568

262. Barentsz, J.O., et al. Evaluation of chemotherapy in advanced urinary bladder cancer with fast dynamic contrast-enhanced MR imaging. Radiology, 1998. 207: 791.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9609906

263. Krajewski, K.M., et al. Optimisation of the size variation threshold for imaging evaluation of response in patients with platinum-refractory advanced transitional cell carcinoma of the urothelium treated with vinflunine. Eur J Cancer, 2012. 48: 1495.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22176867

264. Rosenblatt, R., et al. Pathologic downstaging is a surrogate marker for efficacy and increased survival following neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy for muscle-invasive urothelial bladder cancer. Eur Urol, 2012. 61: 1229.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22189383

265. Takata, R., et al. Predicting response to methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin neoadjuvant chemotherapy for bladder cancers through genome-wide gene expression profiling. Clin Cancer Res, 2005. 11: 2625.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15814643

266. Takata, R., et al. Validation study of the prediction system for clinical response of M-VAC neoadjuvant chemotherapy. Cancer Sci, 2007. 98: 113.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17116130

267. Zaghloul, M.S. The need to revisit adjuvant and neoadjuvant radiotherapy in bladder cancer. Expert Review of Anticancer Therapy, 2010. 10: 1527.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20942623

268. El-Monim, H.A., et al. A prospective randomized trial for postoperative vs. preoperative adjuvant radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer. Urol Oncol, 2013. 31: 359.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21353794
MUSCLE-INVASIVE AND METASTATIC BLADDER CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020 71

269. Bayoumi, Y., et al. Survival benefit of adjuvant radiotherapy in stage III and IV bladder cancer: results of 170 patients. Cancer Manag Res, 2014. 6: 459.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25506244

270. Widmark, A., et al. A systematic overview of radiation therapy effects in urinary bladder cancer. Acta Oncol, 2003. 42: 567.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14596515

271. Diaz, D.A., et al. Neoadjuvant Radiotherapy Improves Survival in Patients With T2b/T3 Bladder Cancer: A Population-Based Analysis. Clin Genitourin Cancer, 2015. 13: 378.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25907230

272. Granfors, T., et al. Downstaging and survival benefits of neoadjuvant radiotherapy before cystectomy for patients with invasive bladder carcinoma. Scand J Urol Nephrol, 2009. 43: 293.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19363744

273. Slack, N.H., et al. Five-year follow-up results of a collaborative study of therapies for carcinoma of the bladder. J Surg Oncol, 1977. 9: 393.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/330958

274. Smith, J.A., Jr., et al. Treatment of advanced bladder cancer with combined preoperative irradiation and radical cystectomy versus radical cystectomy alone: a phase III intergroup study. J Urol, 1997. 157: 805.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9072571

275. Ghoneim, M.A., et al. Randomized trial of cystectomy with or without preoperative radiotherapy for carcinoma of the bilharzial bladder. J Urol, 1985. 134: 266.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3894693

276. Anderstrom, C., et al. A prospective randomized study of preoperative irradiation with cystectomy or cystectomy alone for invasive bladder carcinoma. Eur Urol, 1983. 9: 142.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6861819

277. Blackard, C.E., et al. Results of a clinical trial of surgery and radiation in stages II and 3 carcinoma of the bladder. J Urol, 1972. 108: 875.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5082739

278. Huncharek, M., et al. Planned preoperative radiation therapy in muscle invasive bladder cancer; results of a meta-analysis. Anticancer Res, 1998. 18: 1931.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9677446

279. Hautmann, R.E., et al. Urinary diversion. Urology, 2007. 69: 17.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280907

280. Bruins, H.M., et al. The effect of the time interval between diagnosis of muscle-invasive bladder cancer and radical cystectomy on staging and survival: A Netherlands Cancer Registry analysis. Urol Oncol, 2016. 34: 166.e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26705102

281. Ayres, B.E., et al. A delay in radical cystectomy of >3 months is not associated with a worse clinical outcome. BJU Int, 2008. 102: 1045.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18840144

282. Gore, J.L., et al. Mortality increases when radical cystectomy is delayed more than 12 weeks: results from a Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare analysis. Cancer, 2009. 115: 988.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19142878

283. Lebret, T., et al. After cystectomy, is it justified to perform a bladder replacement for patients with lymph node positive bladder cancer? Eur Urol, 2002. 42: 344.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12361899

284. Hernandez, V., et al. Oncological and functional outcomes of sexual function-preserving cystectomy compared with standard radical cystectomy in men: A systematic review. Urol Oncol, 2017. 35: 539. e17.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28495555

285. Veskimae, E., et al. Systematic review of the oncological and functional outcomes of pelvic organpreserving radical cystectomy (RC) compared with standard RC in women who undergo curative surgery and orthotopic neobladder substitution for bladder cancer. BJU Int, 2017. 120: 12.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28220653

286. Stenzl, A., et al. Cystectomy – Technical Considerations in Male and Female Patients. EAU Update Series, 2005. 3: 138.
https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1570912405000310

287. Mertens, L.S., et al. Prostate sparing cystectomy for bladder cancer: 20-year single center experience. J Urol, 2014. 191: 1250.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2428683072
MUSCLE-INVASIVE AND METASTATIC BLADDER CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020

288. Kessler, T.M., et al. Attempted nerve sparing surgery and age have a significant effect on urinary continence and erectile function after radical cystoprostatectomy and ileal orthotopic bladder substitution. J Urol, 2004. 172: 1323.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371833

289. de Vries, R.R., et al. Prostate-sparing cystectomy: long-term oncological results. BJU Int, 2009. 104: 1239.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19549261

290. Basiri, A., et al. Overall survival and functional results of prostate-sparing cystectomy: a matched case-control study. Urol J, 2012. 9: 678.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23235973

291. Wang, X.H., et al. [Impact of preservation of distal prostatic capsula and seminal vesicle on functions of orthotopic ideal neobladder and erectile function of bladder cancer patients]. Ai Zheng, 2008. 27: 62.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18184466

292. Moon, H., et al. Nerve and Seminal Sparing Cystectomy for Bladder Cancer. Korean J Urol 2005: 555.
https://www.researchgate.net/publication/291150065_Nerve_and_seminal_sparing_cystectomy_for_bladder_cancer

293. Vilaseca, A., et al. Erectile function after cystectomy with neurovascular preservation. Actas Urol Esp, 2013. 37: 554.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23790714

294. el-Bahnasawy, M.S., et al. Urethral pressure profile following orthotopic neobladder: differences between nerve sparing and standard radical cystectomy techniques. J Urol, 2006. 175: 1759.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16600753

295. Hekal, I.A., et al. Recoverability of erectile function in post-radical cystectomy patients: subjective and objective evaluations. Eur Urol, 2009. 55: 275.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18603350

296. Jacobs, B.L., et al. Prostate capsule sparing versus nerve sparing radical cystectomy for bladder cancer: results of a randomized, controlled trial. J Urol, 2015. 193: 64.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25066875

297. Colombo, R., et al. Fifteen-year single-centre experience with three different surgical procedures of nerve-sparing cystectomy in selected organ-confined bladder cancer patients. World J Urol, 2015. 33: 1389.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25577131

298. Gotsadze, D.T., et al. [Why and how to modify standard cystectomy]. Urologiia, 2008: 22.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18572764

299. Rozet F, L.G., Cathelineau X, et al. Oncological evaluation of prostate sparing cystectomy: the Montsouris long-term results. J Urol, 2008. 179.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423740

300. Muto, G., et al. Seminal-sparing cystectomy: technical evolution and results over a 20-year period. Urology, 2014. 83: 856.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24485363

301. Voigt, M., et al. Influence of Simple and Radical Cystectomy on Sexual Function and Pelvic Organ Prolapse in Female Patients: A Scoping Review of the Literature. Sex Med Rev, 2019. 7: 408.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31029621

302. Ali-El-Dein, B., et al. Preservation of the internal genital organs during radical cystectomy in selected women with bladder cancer: a report on 15 cases with long term follow-up. Eur J Surg Oncol, 2013. 39: 358.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23422323

303. Ali-El-Dein, B., et al. Secondary malignant involvement of gynecologic organs in radical cystectomy specimens in women: is it mandatory to remove these organs routinely? J Urol, 2004. 172: 885.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310990

304. Temkin, S.M., et al. Ovarian Cancer Prevention in High-risk Women. Clin Obstet Gynecol, 2017. 60: 738.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28957949

305. Bai, S., et al. The Feasibility and Safety of Reproductive Organ Preserving Radical Cystectomy for Elderly Female Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Retrospective Propensity Scorematched Study. Urology, 2019. 125: 138.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30445122

306. Wallmeroth, A., et al. Patterns of metastasis in muscle-invasive bladder cancer (pT2-4): An autopsy study on 367 patients. Urol Int, 1999. 62: 69.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10461106
MUSCLE-INVASIVE AND METASTATIC BLADDER CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020 73

307. Davies, J.D., et al. Anatomic basis for lymph node counts as measure of lymph node dissection extent: a cadaveric study. Urology, 2013. 81: 358.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23374802

308. Jensen, J.B., et al. Lymph node mapping in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy and lymph node dissection to the level of the inferior mesenteric artery. BJU Int, 2010. 106: 199.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20002670

309. Vazina, A., et al. Stage specific lymph node metastasis mapping in radical cystectomy specimens. J Urol, 2004. 171: 1830.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15076287

310. Leissner, J., et al. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. J Urol, 2004. 171: 139.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665862

311. Roth, B., et al. A new multimodality technique accurately maps the primary lymphatic landing sites of the bladder. Eur Urol, 2010. 57: 205.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19879039

312. Dorin, R.P., et al. Lymph node dissection technique is more important than lymph node count in identifying nodal metastases in radical cystectomy patients: a comparative mapping study. Eur Urol, 2011. 60: 946.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802833

313. Wiesner, C., et al. Cancer-specific survival after radical cystectomy and standardized extended lymphadenectomy for node-positive bladder cancer: prediction by lymph node positivity and density. BJU Int, 2009. 104: 331.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19220265

314. Simone, G., et al. Stage-specific impact of extended versus standard pelvic lymph node dissection in radical cystectomy. Int J Urol, 2013. 20: 390.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22970939

315. Holmer, M., et al. Extended lymph node dissection in patients with urothelial cell carcinoma of the bladder: can it make a difference? World J Urol, 2009. 27: 521.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19145436

316. Poulsen, A.L., et al. Radical cystectomy: extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall. J Urol, 1998. 160: 2015.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9817313

317. Jensen, J.B., et al. Extended versus limited lymph node dissection in radical cystectomy: impact on recurrence pattern and survival. Int J Urol, 2012. 19: 39.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22050425

318. Dhar, N.B., et al. Outcome after radical cystectomy with limited or extended pelvic lymph node dissection. J Urol, 2008. 179: 873.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18221953

319. Zlotta, A.R. Limited, extended, superextended, megaextended pelvic lymph node dissection at the time of radical cystectomy: what should we perform? Eur Urol, 2012. 61: 243.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22119158

320. Zehnder, P., et al. Super extended versus extended pelvic lymph node dissection in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a comparative study. J Urol, 2011. 186: 1261.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21849183

321. Bruins, H.M., et al. The impact of the extent of lymphadenectomy on oncologic outcomes in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. Eur Urol, 2014. 66: 1065.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25074764

322. Brossner, C., et al. Does extended lymphadenectomy increase the morbidity of radical cystectomy? BJU Int, 2004. 93: 64.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14678370

323. Finelli, A., et al. Laparoscopic extended pelvic lymphadenectomy for bladder cancer: technique and initial outcomes. J Urol, 2004. 172: 1809.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540725

324. Abd El Latif, A., et al. Impact of extended versus standard lymph node dissection on overall survival among patients with urothelial cancer of bladder. J Urol, 2012. 187: e707.
https://www.auajournals.org/doi/full/10.1016/j.juro.2012.02.176874
MUSCLE-INVASIVE AND METASTATIC BLADDER CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020

325. Abd El Latif, A., et al. 1896. Impact of extended versus standard lymph node dissection (SLND) on post-cystectomy survival (PCS) among patients with LN-negative urothelial bladder cancer (UBC). J Urol, 2011. 185: e759.
https://www.jurology.com/article/S0022-5347(11)02268-3/abstract

326. Abol-Enein, H., et al. Does the extent of lymphadenectomy in radical cystectomy for bladder cancer influence disease-free survival? A prospective single-center study. Eur Urol, 2011. 60: 572.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21684070

327. Dharaskar, A., et al. Does extended lymph node dissection affect the lymph node density and survival after radical cystectomy? Indian J Cancer, 2011. 48: 230.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21768672

328. Abdollah, F., et al. Stage-specific impact of pelvic lymph node dissection on survival in patients with non-metastatic bladder cancer treated with radical cystectomy. BJU Int, 2012. 109: 1147.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21883849

329. Liu, J.-J., et al. 1404. Practice patterns of pelvic lymph node dissection for radical cystectomy from the Veterans Affairs Central Cancer Registry (VACCR). J Urol, 2011. 185: e562.
https://www.jurology.com/article/S0022-5347(11)01543-6/abstract

330. Isaka, S., et al. [Pelvic lymph node dissection for invasive bladder cancer]. Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi, 1989. 80: 402.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2733302

331. Miyakawa, M., et al. [Results of the multidisciplinary treatment of invasive bladder cancer]. Hinyokika Kiyo, 1986. 32: 1931.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3825830

332. Simone, G., et al. 1755. Extended versus super-extended PLND during radical cystectomy: comparison of two prospective series. J Urol, 2012. 187: e708.
https://www.jurology.com/article/S0022-5347(12)02133-7/abstract

333. Bostrom, P.J., et al. 1595. Extended lymphadenectomy and chemotherapy and chemotherapy offer survival advantage in muscle-invasive bladder cancer. J Urol, 2011. 185: e640.
https://www.jurology.com/article/S0022-5347(11)01893-3/abstract

334. Yuasa, M., et al. [Clinical evaluation of total cystectomy for bladder carcinoma: a ten-year experience]. Hinyokika Kiyo, 1988. 34: 975.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3223462

335. Mandel, P., et al. Extent of lymph node dissection and recurrence-free survival after radical cystectomy: a meta-analysis. Urol Oncol, 2014. 32: 1184.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25027683

336. Bi, L., et al. Extended vs non-extended pelvic lymph node dissection and their influence on recurrence-free survival in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. BJU Int, 2014. 113: E39.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24053715

337. Gschwend, J.E., et al. Extended Versus Limited Lymph Node Dissection in Bladder Cancer Patients Undergoing Radical Cystectomy: Survival Results from a Prospective, Randomized Trial. Eur Urol, 2019. 75: 604.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30337060

338. Koppie, T.M., et al. Standardization of pelvic lymphadenectomy performed at radical cystectomy: can we establish a minimum number of lymph nodes that should be removed? Cancer, 2006. 107: 2368.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17041887

339. Fleischmann, A., et al. Extracapsular extension of pelvic lymph node metastases from urothelial carcinoma of the bladder is an independent prognostic factor. J Clin Oncol, 2005. 23: 2358.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15800327

340. Wright, J.L., et al. The association between extent of lymphadenectomy and survival among patients with lymph node metastases undergoing radical cystectomy. Cancer, 2008. 112: 2401.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18383515

341. Studer, U.E., et al. Morbidity from pelvic lymphadenectomy in men undergoing radical prostatectomy. Eur Urol, 2006. 50: 887.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16956714

342. Zehnder, P., et al. Radical cystectomy with super-extended lymphadenectomy: impact of separate vs en bloc lymph node submission on analysis and outcomes. BJU Int, 2016. 117: 253.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25307941
MUSCLE-INVASIVE AND METASTATIC BLADDER CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020 75

343. Parekh, D.J., et al. Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR): an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet, 2018. 391: 2525.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29976469

344. Bochner, B.H., et al. Randomized Trial Comparing Open Radical Cystectomy and Robot-assisted Laparoscopic Radical Cystectomy: Oncologic Outcomes. Eur Urol, 2018. 74: 465.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29784190

345. Rai, B.P., et al. Robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2019. 4: CD011903.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31016718

346. Novara, G., et al. Systematic review and cumulative analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical cystectomy. Eur Urol, 2015. 67: 376.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25560798

347. Wilson, T.G., et al. Best practices in robot-assisted radical cystectomy and urinary reconstruction: recommendations of the Pasadena Consensus Panel. Eur Urol, 2015. 67: 363.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25582930

348. Al Hussein Al Awamlh, B., et al. The safety of robot-assisted cystectomy in patients with previous history of pelvic irradiation. BJU Int, 2016. 118: 437.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26935481

349. Jancke, G., et al. Port-site Metastases After Robot-assisted Radical Cystectomy: Is There a Publication Bias? Eur Urol, 2018. 73: 641.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29199025

350. Hussein, A.A., et al. Outcomes of Intracorporeal Urinary Diversion after Robot-Assisted Radical Cystectomy: Results from the International Robotic Cystectomy Consortium. J Urol, 2018. 199: 1302.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29275112

351. Tang, K., et al. Laparoscopic versus open radical cystectomy in bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. PLoS One, 2014. 9: e95667.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24835573

352. Khan, M.S., et al. A Single-centre Early Phase Randomised Controlled Three-arm Trial of Open, Robotic, and Laparoscopic Radical Cystectomy (CORAL). Eur Urol, 2016. 69: 613.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26272237

353. Stenzl, A. Bladder substitution. Curr Opin Urol, 1999. 9: 241.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10726098

354. de Vries, R.R., et al. Short-term outcome after cystectomy: comparison of two different perioperative protocols. Urol Int, 2012. 88: 383.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22433508

355. Malavaud, B., et al. Complications for radical cystectomy. Impact of the American Society of Anesthesiologists score. Eur Urol, 2001. 39: 79.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11173943

356. Haynes, S.R., et al. An assessment of the consistency of ASA physical status classification allocation. Anaesthesia, 1995. 50: 195.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7717481

357. Hoskin, P.J., et al. Radiotherapy with concurrent carbogen and nicotinamide in bladder carcinoma. J Clin Oncol, 2010. 28: 4912.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20956620

358. Roth, B., et al. Positive Pre-cystectomy Biopsies of the Prostatic Urethra or Bladder Neck Do Not Necessarily Preclude Orthotopic Bladder Substitution. J Urol, 2019. 201: 909.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30694935

359. Gerharz, E.W., et al. Metabolic and functional consequences of urinary reconstruction with bowel. BJU Int, 2003. 91: 143.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12519116

360. Madersbacher, S., et al. Contemporary cystectomy and urinary diversion. World J Urol, 2002. 20: 151.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12196898

361. Pruthi, R.S., et al. Fast track program in patients undergoing radical cystectomy: results in 362 consecutive patients. J Am Coll Surg, 2010. 210: 93.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20123338

362. Kouba, E.J., et al. Gum chewing stimulates bowel motility in patients undergoing radical cystectomy with urinary diversion. Urology, 2007. 70: 1053.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1815801276
MUSCLE-INVASIVE AND METASTATIC BLADDER CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020

363. Karl, A., et al. A new concept for early recovery after surgery for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized study. J Urol, 2014. 191: 335.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23968966

364. Xu, W., et al. Postoperative Pain Management after Radical Cystectomy: Comparing Traditional versus Enhanced Recovery Protocol Pathway. J Urol, 2015. 194: 1209.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26021824

365. Lee, C.T., et al. Alvimopan accelerates gastrointestinal recovery after radical cystectomy: a multicenter randomized placebo-controlled trial. Eur Urol, 2014. 66: 265.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24630419

366. Chiang, H.A., et al. Implementation of a Perioperative Venous Thromboembolism Prophylaxis Program for Patients Undergoing Radical Cystectomy on an Enhanced Recovery After Surgery Protocol. Eur Urol Focus, 2018. 6: 74.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30228076

367. Brennan, K., et al. Venous Thromboembolism and Peri-Operative Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Population-based Study. Bladder Cancer, 2018. 4: 419.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30417053

368. Tikkinen , K.A.O., et al. EAU Guidelines Thromboprophylaxis in Urological Surgery. In: EAU Guidelines. 2017. European Association of Urology Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands
https://uroweb.org/guideline/thromboprophylaxis/

369. Hautmann, R.E., et al. Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. World J Urol, 2006. 24: 305.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16830152

370. Hautmann, R.E., et al. Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate. J Urol, 2010. 184: 990.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20643429

371. Stein, J.P., et al. Indications and technique of the orthotopic neobladder in women. Urol Clin North Am, 2002. 29: 725.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12476536

372. Hautmann, R.E., et al. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. Eur Urol, 2012. 61: 1039.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22381169

373. Jentzmik, F., et al. The ileal neobladder in female patients with bladder cancer: long-term clinical, functional, and oncological outcome. World J Urol, 2012. 30: 733.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22322390

374. Ahmadi, H., et al. Urinary functional outcome following radical cystoprostatectomy and ileal neobladder reconstruction in male patients. J Urol, 2013. 189: 1782.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23159582

375. Neuzillet, Y., et al. The Z-shaped ileal neobladder after radical cystectomy: an 18 years experience with 329 patients. BJU Int, 2011. 108: 596.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21223470

376. Gershman, B., et al. Comparative impact of continent and incontinent urinary diversion on long-term renal function after radical cystectomy in patients with preoperative chronic kidney disease 2 and chronic kidney disease 3a. Int J Urol, 2015. 22: 651.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25881721

377. Longo, N., et al. Complications and quality of life in elderly patients with several comorbidities undergoing cutaneous ureterostomy with single stoma or ileal conduit after radical cystectomy. BJU Int, 2016. 118: 521.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26935245

378. Deliveliotis, C., et al. Urinary diversion in high-risk elderly patients: modified cutaneous ureterostomy or ileal conduit? Urology, 2005. 66: 299.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16040096

379. Kilciler, M., et al. Comparison of ileal conduit and transureteroureterostomy with ureterocutaneostomy urinary diversion. Urol Int, 2006. 77: 245.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17033213

380. Figueroa, A.J., et al. Radical cystectomy for elderly patients with bladder carcinoma: an updated experience with 404 patients. Cancer, 1998. 83: 141.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9655304

381. Berger, I., et al. Impact of the use of bowel for urinary diversion on perioperative complications and 90-day mortality in patients aged 75 years or older. Urol Int, 2015. 94: 394.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25612612
MUSCLE-INVASIVE AND METASTATIC BLADDER CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020 77

382. Nieuwenhuijzen, J.A., et al. Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. Eur Urol, 2008. 53: 834.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17904276

383. Madersbacher, S., et al. Long-term outcome of ileal conduit diversion. J Urol, 2003. 169: 985.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576827

384. Wood, D.N., et al. Stomal complications of ileal conduits are significantly higher when formed in women with intractable urinary incontinence. J Urol, 2004. 172: 2300.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15538253

385. Neal, D.E. Complications of ileal conduit diversion in adults with cancer followed up for at least five years. Br Med J (Clin Res Ed), 1985. 290: 1695.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3924218

386. Mues, A.C., et al. Contemporary experience in the management of angiomyolipoma. J Endourol, 2010. 24: 1883.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20919915

387. Benson, M.C., et al. Continent urinary diversion. Urol Clin North Am, 1999. 26: 125.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10086055

388. Gerharz, E.W., et al. Ten years' experience with the submucosally embedded in situ appendix in continent cutaneous diversion. Eur Urol, 2001. 40: 625.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11805408

389. Jonsson, O., et al. Long-time experience with the Kock ileal reservoir for continent urinary diversion. Eur Urol, 2001. 40: 632.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11805409

390. Thoeny, H.C., et al. Is ileal orthotopic bladder substitution with an afferent tubular segment detrimental to the upper urinary tract in the long term? J Urol, 2002. 168: 2030.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394702

391. Wiesner, C., et al. Continent cutaneous urinary diversion: long-term follow-up of more than 800 patients with ileocecal reservoirs. World J Urol, 2006. 24: 315.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16676186

392. Wiesner, C., et al. Long-term followup of the intussuscepted ileal nipple and the in situ, submucosally embedded appendix as continence mechanisms of continent urinary diversion with the cutaneous ileocecal pouch (Mainz pouch I). J Urol, 2006. 176: 155.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16753391

393. Leissner, J., et al. Colon pouch (Mainz pouch III) for continent urinary diversion after pelvic irradiation. Urology, 2000. 56: 798.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11068305

394. Simon, J. Ectopia Vesicae (Absence of the anterior walls of the Bladder and the pubic abdominal parietes) Operation for directing the orifices of the ureteres into the rectum, temporary success) JAMA, 1911. 398. [No abstract available].

395. Coffey, R.C. Physiologic implantation of the severed ureter or common bile-duct into the intestine. J Am Med Ass, 1911. LVI: 397.
https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/435854

396. Azimuddin, K., et al. Neoplasia after ureterosigmoidostomy. Dis Colon Rectum, 1999. 42: 1632.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10613486

397. Kalble, T., et al. Tumor induction and prophylaxis following different forms of intestinal urinary diversion in a rat model. Urol Res, 1995. 23: 365.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8788273

398. Donat, S.M., et al. Radical cystectomy in octogenarians--does morbidity outweigh the potential survival benefits? J Urol, 2010. 183: 2171.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20399461

399. Hautmann, R.E., et al. 25 years of experience with 1,000 neobladders: long-term complications. J Urol, 2011. 185: 2207.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21497841

400. Stein, J.P., et al. The orthotopic T pouch ileal neobladder: experience with 209 patients. J Urol, 2004. 172: 584.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247737

401. Abol-Enein, H., et al. Functional results of orthotopic ileal neobladder with serous-lined extramural ureteral reimplantation: experience with 450 patients. J Urol, 2001. 165: 1427.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1134289178
MUSCLE-INVASIVE AND METASTATIC BLADDER CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020

402. Stein, J.P., et al. Results with radical cystectomy for treating bladder cancer: a 'reference standard' for high-grade, invasive bladder cancer. BJU Int, 2003. 92: 12.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12823375

403. Yossepowitch, O., et al. Orthotopic urinary diversion after cystectomy for bladder cancer: implications for cancer control and patterns of disease recurrence. J Urol, 2003. 169: 177.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478130

404. Stein, J.P., et al. Urethral tumor recurrence following cystectomy and urinary diversion: clinical and pathological characteristics in 768 male patients. J Urol, 2005. 173: 1163.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758728

405. Gerharz, E.W., et al. Quality of life after cystectomy and urinary diversion: an evidence based analysis. J Urol, 2005. 174: 1729.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16217273

406. Porter, M.P., et al. Health related quality of life after radical cystectomy and urinary diversion for bladder cancer: a systematic review and critical analysis of the literature. J Urol, 2005. 173: 1318.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758789

407. Gakis, G., et al. [Benefits and risks of orthotopic neobladder reconstruction in female patients]. Aktuelle Urol, 2011. 42: 109.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21437834

408. Stein, J.P., et al. Pathological guidelines for orthotopic urinary diversion in women with bladder cancer: a review of the literature. J Urol, 2007. 178: 756.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17631333

409. Stein, J.P., et al. Indications for lower urinary tract reconstruction in women after cystectomy for bladder cancer: a pathological review of female cystectomy specimens. J Urol, 1995. 154: 1329.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7658531

410. Vallancien, G., et al. Cystectomy with prostate sparing for bladder cancer in 100 patients: 10-year experience. J Urol, 2002. 168: 2413.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441929

411. Stenzl, A., et al. Radical cystectomy with orthotopic neobladder for invasive bladder cancer: a critical analysis of long term oncological, functional and quality of life results. Int Braz J Urol, 2010. 36: 537.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21044370

412. Nielsen, M.E., et al. Association of hospital volume with conditional 90-day mortality after cystectomy: an analysis of the National Cancer Data Base. BJU Int, 2014. 114: 46.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24219110

413. Porter, M.P., et al. Hospital volume and 90-day mortality risk after radical cystectomy: a populationbased cohort study. World J Urol, 2011. 29: 73.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21132553

414. Hautmann, R.E., et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Urinary diversion. Eur Urol, 2013. 63: 67.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22995974

415. Cookson, M.S., et al. Complications of radical cystectomy for nonmuscle invasive disease: comparison with muscle invasive disease. J Urol, 2003. 169: 101.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478113

416. Sabir, E.F., et al. Impact of hospital volume on local recurrence and distant metastasis in bladder cancer patients treated with radical cystectomy in Sweden. Scand J Urol, 2013. 47: 483.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23590830

417. Morgan, T.M., et al. Volume outcomes of cystectomy--is it the surgeon or the setting? J Urol, 2012. 188: 2139.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23083864

418. Finks, J.F., et al. Trends in hospital volume and operative mortality for high-risk surgery. N Engl J Med, 2011. 364: 2128.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21631325

419. Corcoran, A.T., et al. Variation in performance of candidate surgical quality measures for muscleinvasive bladder cancer by hospital type. BJU Int, 2015. 115: 230.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24447637

420. Ravi, P., et al. Benefit in regionalisation of care for patients treated with radical cystectomy: a nationwide inpatient sample analysis. BJU Int, 2014. 113: 733.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24007240

421. Shabsigh, A., et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. Eur Urol, 2009. 55: 164.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18675501
MUSCLE-INVASIVE AND METASTATIC BLADDER CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020 79

422. Wang, Y.L., et al. Perioperative Blood Transfusion Promotes Worse Outcomes of Bladder Cancer after Radical Cystectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One, 2015. 10: e0130122.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26080092

423. Buchner, A., et al. Dramatic impact of blood transfusion on cancer-specific survival after radical cystectomy irrespective of tumor stage. Scand J Urol, 2017. 51: 130.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28332428

424. Zaid, H.B., et al. Efficacy and Safety of Intraoperative Tranexamic Acid Infusion for Reducing Blood Transfusion During Open Radical Cystectomy. Urology, 2016. 92: 57.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26968489

425. Hammond, J., et al. Rates of venous thromboembolism among patients with major surgery for cancer. Ann Surg Oncol, 2011. 18: 3240.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21584837

426. Potretzke, A.M., et al. Highest risk of symptomatic venous thromboembolic events after radical cystectomy occurs in patients with obesity or nonurothelial cancers. Urol Ann, 2015. 7: 355.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26229325

427. Shariat, S.F., et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. J Urol, 2006. 176: 2414.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17085118

428. Nuhn, P., et al. External validation of postoperative nomograms for prediction of all-cause mortality, cancer-specific mortality, and recurrence in patients with urothelial carcinoma of the bladder. Eur Urol, 2012. 61: 58.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21840642

429. Bruins, H.M., et al. Clinical outcomes and recurrence predictors of lymph node positive urothelial cancer after cystectomy. J Urol, 2009. 182: 2182.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19758623

430. Abdollah, F., et al. Incidence, survival and mortality rates of stage-specific bladder cancer in United States: a trend analysis. Cancer Epidemiol, 2013. 37: 219.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23485480

431. Bruins, H.M., et al. The Importance of Hospital and Surgeon Volume as Major Determinants of Morbidity and Mortality After Radical Cystectomy for Bladder Cancer: A Systematic Review and Recommendations by the European Association of Urology Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer Guideline Panel. Eur Urol Oncol, 2019.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31866215

432. Ok, J.H., et al. Medical and surgical palliative care of patients with urological malignancies. J Urol, 2005. 174: 1177.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145365

433. Ubrig, B., et al. Extraperitoneal bilateral cutaneous ureterostomy with midline stoma for palliation of pelvic cancer. Urology, 2004. 63: 973.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15134993

434. Zebic, N., et al. Radical cystectomy in patients aged > or = 75 years: an updated review of patients treated with curative and palliative intent. BJU Int, 2005. 95: 1211.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15892803

435. El-Tabey, N.A., et al. Bladder cancer with obstructive uremia: oncologic outcome after definitive surgical management. Urology, 2005. 66: 531.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16140072

436. Nagele, U., et al. The rationale for radical cystectomy as primary therapy for T4 bladder cancer. World J Urol, 2007. 25: 401.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17525849

437. Ghahestani, S.M., et al. Palliative treatment of intractable hematuria in context of advanced bladder cancer: a systematic review. Urol J, 2009. 6: 149.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19711266

438. Srinivasan, V., et al. A comparison of two radiotherapy regimens for the treatment of symptoms from advanced bladder cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol), 1994. 6: 11.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7513538

439. Herr, H.W. Conservative management of muscle-infiltrating bladder cancer: prospective experience. J Urol, 1987. 138: 1162.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3669160

440. Herr, H.W. Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-year outcome. J Clin Oncol, 2001. 19: 89.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1113419980
MUSCLE-INVASIVE AND METASTATIC BLADDER CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020

441. Holmang, S., et al. Long-term followup of all patients with muscle invasive (stages T2, T3 and T4) bladder carcinoma in a geographical region. J Urol, 1997. 158: 389.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9224309

442. Solsona, E., et al. Feasibility of radical transurethral resection as monotherapy for selected patients with muscle invasive bladder cancer. J Urol, 2010. 184: 475.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20620402

443. Korpics, M., et al. Maximizing survival in patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing curative bladder-preserving radiotherapy: the impact of radiotherapy dose escalation. J Radiat Oncol, 2017. 6: 387.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/https://link.springer.com/article/10.1007/s13566-017-0319-2

444. Hafeez, S., et al. Clinical Outcomes of Image Guided Adaptive Hypofractionated Weekly Radiation Therapy for Bladder Cancer in Patients Unsuitable for Radical Treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2017. 98: 115.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28586948

445. Milosevic, M., et al. Radiotherapy for bladder cancer. Urology, 2007. 69: 80.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280910

446. Sondergaard, J., et al. A comparison of morbidity following conformal versus intensity-modulated radiotherapy for urinary bladder cancer. Acta Oncol, 2014. 53: 1321.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24980045

447. Tonoli, S., et al. Radical radiotherapy for bladder cancer: retrospective analysis of a series of 459 patients treated in an Italian institution. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2006. 18: 52.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16477920

448. Korpics, M.C., et al. Concurrent chemotherapy is associated with improved survival in elderly patients with bladder cancer undergoing radiotherapy. Cancer, 2017. 123: 3524.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28581675

449. Scher, H.I., et al. Neoadjuvant M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) effect on the primary bladder lesion. J Urol, 1988. 139: 470.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3343728

450. Herr, H.W., et al. Neoadjuvant chemotherapy and bladder-sparing surgery for invasive bladder cancer: ten-year outcome. J Clin Oncol, 1998. 16: 1298.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9552029

451. Sternberg, C.N., et al. Can patient selection for bladder preservation be based on response to chemotherapy? Cancer, 2003. 97: 1644.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12655521

452. Kachnic, L.A., et al. Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. J Clin Oncol, 1997. 15: 1022.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9060542

453. Als, A.B., et al. Long-term survival after gemcitabine and cisplatin in patients with locally advanced transitional cell carcinoma of the bladder: focus on supplementary treatment strategies. Eur Urol, 2007. 52: 478.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17383078

454. Audenet, F., et al. Effectiveness of Transurethral Resection plus Systemic Chemotherapy as Definitive Treatment for Muscle Invasive Bladder Cancer in Population Level Data. J Urol, 2018. 200: 996.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29879397

455. James, N.D., et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. New Engl J Med, 2012. 366: 1477.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22512481

456. Efstathiou, J.A., et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. Eur Urol, 2012. 61: 705.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22101114

457. Giacalone, N.J., et al. Long-term Outcomes After Bladder-preserving Tri-modality Therapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer: An Updated Analysis of the Massachusetts General Hospital Experience. Eur Urol, 2017. 71: 952.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28081860

458. Suer, E., et al. Significance of second transurethral resection on patient outcomes in muscleinvasive bladder cancer patients treated with bladder-preserving multimodal therapy. World J Urol, 2016. 34: 847.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26462931
MUSCLE-INVASIVE AND METASTATIC BLADDER CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020 81

459. Ploussard, G., et al. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. Eur Urol, 2014. 66: 120.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24613684

460. Arafat, W., et al. Comparison between standard and reduced volume radiotherapy in bladder preservation trimodality protocol for muscle-invasive bladder cancer patients. Ecancermedicalscience, 2016. 10: 682.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27899955

461. Coen, J.J., et al. Bladder Preservation With Twice-a-Day Radiation Plus Fluorouracil/Cisplatin or Once Daily Radiation Plus Gemcitabine for Muscle-Invasive Bladder Cancer: NRG/RTOG 0712-A Randomized Phase II Trial. J Clin Oncol, 2019. 37: 44.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30433852

462. Ramani, V.A., et al. Differential complication rates following radical cystectomy in the irradiated and nonirradiated pelvis. Eur Urol, 2010. 57: 1058.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20022162

463. Krasnow, R.E., et al. Clinical Outcomes of Patients with Histologic Variants of Urothelial Cancer Treated with Trimodality Bladder-sparing Therapy. Eur Urol, 2017. 72: 54.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28040351

464. Ritch, C.R., et al. Propensity matched comparative analysis of survival following chemoradiation or radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer. BJU Int, 2018. 121: 745.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29281848

465. Cahn, D.B., et al. Contemporary use trends and survival outcomes in patients undergoing radical cystectomy or bladder-preservation therapy for muscle-invasive bladder cancer. Cancer, 2017. 123: 4337.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28743162

466. Williams, S.B., et al. Comparing Survival Outcomes and Costs Associated With Radical Cystectomy and Trimodal Therapy for Older Adults With Muscle-Invasive Bladder Cancer. JAMA Surg, 2018. 153: 881.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29955780

467. Fahmy, O., et al. A systematic review and meta-analysis on the oncological long-term outcomes after trimodality therapy and radical cystectomy with or without neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. Urol Oncol, 2018. 36: 43.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29102254

468. Cohen, S.M., et al. The role of perioperative chemotherapy in the treatment of urothelial cancer. Oncologist, 2006. 11: 630.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16794242

469. Mak, K.S., et al. Quality of Life in Long-term Survivors of Muscle-Invasive Bladder Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016. 96: 1028.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27727064

470. Quirt, J.S., et al. Patterns of Referral to Radiation Oncology among Patients with Bladder Cancer: a Population-based Study. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2017. 29: 171.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27829531

471. Mitin, T., et al. Long-Term Outcomes Among Patients Who Achieve Complete or Near-Complete Responses After the Induction Phase of Bladder-Preserving Combined-Modality Therapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Pooled Analysis of NRG Oncology/RTOG 9906 and 0233. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016. 94: 67.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26700703

472. Sanchez, A., et al. Incidence, Clinicopathological Risk Factors, Management and Outcomes of Nonmuscle Invasive Recurrence after Complete Response to Trimodality Therapy for Muscle Invasive Bladder Cancer. J Urol, 2018. 199: 407.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28870862

473. Sylvester, R., et al. The role of adjuvant combination chemotherapy after cystectomy in locally advanced bladder cancer: what we do not know and why. Ann Oncol, 2000. 11: 851.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10997813

474. Donat, S.M., et al. Potential impact of postoperative early complications on the timing of adjuvant chemotherapy in patients undergoing radical cystectomy: a high-volume tertiary cancer center experience. Eur Urol, 2009. 55: 177.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640770

475. ABC Meta-analysis Coll. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Eur Urol, 2005. 48: 189.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1593953082
MUSCLE-INVASIVE AND METASTATIC BLADDER CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020

476. Leow, J.J., et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. Eur Urol, 2014. 66: 42.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24018020

477. Cognetti, F., et al. Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at elapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: an Italian, multicenter, randomized phase III trial. Ann Oncol, 2012. 23: 695.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21859900

478. Paz-Ares, L.G., et al. Randomized phase III trial comparing adjuvant paclitaxel/gemcitabine/cisplatin (PGC) to observation in patients with resected invasive bladder cancer: Results of the Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG) 99/01 study. J Clin Oncol, 2010. vol. 28 no. 18_suppl.
http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2010.28.18_suppl.lba4518

479. Stadler, W.M., et al. Phase III study of molecularly targeted adjuvant therapy in locally advanced urothelial cancer of the bladder based on p53 status. J Clin Oncol, 2011. 29: 3443.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21810677

480. Lehmann, J., et al. Complete long-term survival data from a trial of adjuvant chemotherapy vs control after radical cystectomy for locally advanced bladder cancer. BJU Int, 2006. 97: 42.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16336326

481. Freiha, F., et al. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. J Urol, 1996. 155: 495.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8558644

482. Stockle, M., et al. Adjuvant polychemotherapy of nonorgan-confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: long-term results of a controlled prospective study and further clinical experience. J Urol, 1995. 153: 47.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7966789

483. Studer, U.E., et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. J Urol, 1994. 152: 81.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8201695

484. Skinner, D.G., et al. Adjuvant chemotherapy following cystectomy benefits patients with deeply invasive bladder cancer. Semin Urol, 1990. 8: 279.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2284533

485. Lehmann, J., et al. Adjuvant cisplatin plus methotrexate versus methotrexate, vinblastine, epirubicin, and cisplatin in locally advanced bladder cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial (AUO-AB 05/95). J Clin Oncol, 2005. 23: 4963.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939920

486. Svatek, R.S., et al. The effectiveness of off-protocol adjuvant chemotherapy for patients with urothelial carcinoma of the urinary bladder. Clin Cancer Res, 2010. 16: 4461.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20651056

487. Sternberg, C.N., et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, openlabel, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol, 2015. 16: 76.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25498218

488. Galsky, M.D., et al. Effectiveness of Adjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Bladder Cancer. J Clin Oncol, 2016. 34: 825.
https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/jco.2015.64.1076

489. Berg, S., et al. Impact of adjuvant chemotherapy in patients with adverse features and variant histology at radical cystectomy for muscle-invasive carcinoma of the bladder: Does histologic subtype matter? Cancer, 2019. 125: 1449.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30620387

490. Rosenberg, J.E., et al. Update on chemotherapy for advanced bladder cancer. J Urol, 2005. 174: 14.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947569

491. Sternberg, C.N., et al. Gemcitabine, paclitaxel, pemetrexed and other newer agents in urothelial and kidney cancers. Crit Rev Oncol Hematol, 2003. 46 Suppl: S105.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12850531

492. Loehrer, P.J., Sr., et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. J Clin Oncol, 1992. 10: 1066.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1607913

493. Bajorin, D.F., et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. J Clin Oncol, 1999. 17: 3173.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10506615
MUSCLE-INVASIVE AND METASTATIC BLADDER CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020 83

494. Bellmunt, J., et al. Pretreatment prognostic factors for survival in patients with advanced urothelial tumors treated in a phase I/II trial with paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine. Cancer, 2002. 95: 751.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12209718

495. Sengelov, L., et al. Metastatic urothelial cancer: evaluation of prognostic factors and change in prognosis during the last twenty years. Eur Urol, 2001. 39: 634.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11464051

496. De Santis, M., et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. J Clin Oncol, 2012. 30: 191.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22162575

497. Bellmunt, J., et al. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. J Clin Oncol, 2010. 28: 1850.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20231682

498. Galsky, M.D., et al. Cisplatin-based combination chemotherapy in septuagenarians with metastatic urothelial cancer. Urol Oncol, 2014. 32: 30.e15.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23428534

499. De Santis, M., et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/ carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer "unfit" for cisplatinbased chemotherapy: phase II--results of EORTC study 30986. J Clin Oncol, 2009. 27: 5634.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786668

500. Galsky, M.D., et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. Lancet Oncol, 2011. 12: 211.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21376284

501. Galsky, M.D., et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for Cisplatin-based chemotherapy. J Clin Oncol, 2011. 29: 2432.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21555688

502. Dash, A., et al. Impact of renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder. Cancer, 2006. 107: 506.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16773629

503. Nogue-Aliguer, M., et al. Gemcitabine and carboplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract: an alternative therapy. Cancer, 2003. 97: 2180.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12712469

504. Balducci, L., et al. Management of cancer in the older person: a practical approach. Oncologist, 2000. 5: 224.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10884501

505. De Santis, M., et al. New developments in first- and second-line chemotherapy for transitional cell, squamous cell and adenocarcinoma of the bladder. Curr Opin Urol, 2007. 17: 363.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17762632

506. Raj, G.V., et al. Formulas calculating creatinine clearance are inadequate for determining eligibility for Cisplatin-based chemotherapy in bladder cancer. J Clin Oncol, 2006. 24: 3095.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16809735

507. Carles, J., et al. Feasiblity study of gemcitabine and cisplatin administered every two weeks in patients with advanced urothelial tumors and impaired renal function. Clin Transl Oncol, 2006. 8: 755.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17074675

508. Hussain, S.A., et al. A study of split-dose cisplatin-based neo-adjuvant chemotherapy in muscleinvasive bladder cancer. Oncol Lett, 2012. 3: 855.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22741006

509. Hussain, S.A., et al. A phase I/II study of gemcitabine and fractionated cisplatin in an outpatient setting using a 21-day schedule in patients with advanced and metastatic bladder cancer. Br J Cancer, 2004. 91: 844.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15292922

510. Morales-Barrera, R., et al. Cisplatin and gemcitabine administered every two weeks in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma and impaired renal function. Eur J Cancer, 2012. 48: 1816.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22595043

511. Bellmunt, J., et al. New therapeutic challenges in advanced bladder cancer. Semin Oncol, 2012. 39: 598.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2304025684
MUSCLE-INVASIVE AND METASTATIC BLADDER CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020

512. von der Maase, H., et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. J Clin Oncol, 2005. 23: 4602.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16034041

513. Gabrilove, J.L., et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia and associated morbidity due to chemotherapy for transitional-cell carcinoma of the urothelium. N Engl J Med, 1988. 318: 1414.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2452983

514. Bamias, A., et al. Docetaxel and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus MVAC with G-CSF in advanced urothelial carcinoma: a multicenter, randomized, phase III study from the Hellenic Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol, 2004. 22: 220.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665607

515. Sternberg, C.N., et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colonystimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. J Clin Oncol, 2001. 19: 2638.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11352955

516. Sternberg, C.N., et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. Eur J Cancer, 2006. 42: 50.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16330205

517. Bellmunt, J., et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. J Clin Oncol, 2012. 30: 1107.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22370319

518. Galsky, M.D., et al. Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. Ann Oncol, 2012. 23: 406.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21543626

519. De Santis, M., et al. Vinflunine-gemcitabine versus vinflunine-carboplatin as first-line chemotherapy in cisplatin-unfit patients with advanced urothelial carcinoma: results of an international randomized phase II trial (JASINT1). Ann Oncol, 2016. 27: 449.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26673352

520. Albers, P., et al. Gemcitabine monotherapy as second-line treatment in cisplatin-refractory transitional cell carcinoma - prognostic factors for response and improvement of quality of life. Onkologie, 2002. 25: 47.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11893883

521. Sternberg, C.N., et al. Chemotherapy with an every-2-week regimen of gemcitabine and paclitaxel in patients with transitional cell carcinoma who have received prior cisplatin-based therapy. Cancer, 2001. 92: 2993.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11753976

522. Meluch, A.A., et al. Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: a phase II trial of the Minnie pearl cancer research network. J Clin Oncol, 2001. 19: 3018.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11408496

523. Parameswaran R, et al. A Hoosier Oncology Group phase II study of weekly paclitaxel and gemcitabine in advanced transitional cell (TCC) carcinoma of the bladder. Proc Am Soc Clin Oncol, 2001. 200.
https://hoosiercancer.org/clinical-trials/trial/gu98-2/

524. Guardino AE, Gemcitabine and paclitaxel as second line chemotherapy for advanced urothelial malignancies. Proc Am Soc Clin Oncol, 2002. 21. [No abstract available].

525. Fechner, G., et al. Randomised phase II trial of gemcitabine and paclitaxel second-line chemotherapy in patients with transitional cell carcinoma (AUO Trial AB 20/99). Int J Clin Pract, 2006. 60: 27.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16409425

526. Kaufman D.S., et al. Gemcitabine (G) and paclitaxel (P) every two weeks (GP2w):a completed multicenter phase II trial in locally advanced or metastatic urothelial cancer (UC). Proc Am Soc Clin Oncol 2002. 21. [No abstract available].

527. Calabro, F., et al. Gemcitabine and paclitaxel every 2 weeks in patients with previously untreated urothelial carcinoma. Cancer, 2009. 115: 2652.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19396817
MUSCLE-INVASIVE AND METASTATIC BLADDER CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020 85

528. von der Maase, H. Gemcitabine in transitional cell carcinoma of the urothelium. Expert Rev Anticancer Ther, 2003. 3: 11.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12597345

529. Yafi, F.A., et al. First- and second-line therapy for metastatic urothelial carcinoma of the bladder. Curr Oncol, 2011. 18: e25.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21331269

530. O'Donnell, P.H., et al. Pembrolizumab (Pembro; MK-3475) for advanced urothelial cancer: Results of a phase IB study. J Clin Oncol, 2015. 33: 296.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.7_suppl.296

531. Balar, A.V., et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet, 2017. 389: 67.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27939400

532. Ko, Y.J., et al. Nanoparticle albumin-bound paclitaxel for second-line treatment of metastatic urothelial carcinoma: a single group, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol, 2013. 14: 769.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23706985

533. Oing, C., et al. Second Line Chemotherapy for Advanced and Metastatic Urothelial Carcinoma: Vinflunine and Beyond-A Comprehensive Review of the Current Literature. J Urol, 2016. 195: 254.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26410730

534. Raggi, D., et al. Second-line single-agent versus doublet chemotherapy as salvage therapy for metastatic urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Oncol, 2016. 27: 49.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26487582

535. Albers, P., et al. Randomized phase III trial of 2nd line gemcitabine and paclitaxel chemotherapy in patients with advanced bladder cancer: short-term versus prolonged treatment [German Association of Urological Oncology (AUO) trial AB 20/99]. Ann Oncol, 2011. 22: 288.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20682548

536. Bellmunt, J., et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. J Clin Oncol, 2009. 27: 4454.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19687335

537. Petrylak, D.P., et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-based therapy (RANGE): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet, 2017. 390: 2266.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31753727

538. Bellmunt, J., et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med, 2017. 376: 1015.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28212060

539. Fradet, Y., et al. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of > 2 years of follow-up. Ann Oncol, 2019. 30: 970.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31050707

540. Vaughn, D.J., et al. Health-Related Quality-of-Life Analysis From KEYNOTE-045: A Phase III Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Previously Treated Advanced Urothelial Cancer. J Clin Oncol, 2018. 36: 1579.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29590008

541. Powles, T., et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. Nature, 2014. 515: 558.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25428503

542. Rosenberg, J.E., et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a singlearm, multicentre, phase 2 trial. Lancet, 2016. 387: 1909.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26952546

543. Powles, T., et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet, 2018. 391: 748.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29268948

544. Sternberg, C.N., et al. Primary Results from SAUL, a Multinational Single-arm Safety Study of Atezolizumab Therapy for Locally Advanced or Metastatic Urothelial or Nonurothelial Carcinoma of the Urinary Tract. Eur Urol, 2019. 76: 73.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3091034686
MUSCLE-INVASIVE AND METASTATIC BLADDER CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020

545. Sharma, P., et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol, 2017. 18: 312.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28131785

546. Farina, M.S., et al. Immunotherapy in Urothelial Cancer: Recent Results and Future Perspectives. Drugs, 2017. 77: 1077.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28493171

547. Apolo, A.B., et al. Avelumab, an Anti-Programmed Death-Ligand 1 Antibody, In Patients With Refractory Metastatic Urothelial Carcinoma: Results From a Multicenter, Phase Ib Study. J Clin Oncol, 2017. 35: 2117.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28375787

548. Powles, T., et al. Efficacy and Safety of Durvalumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: Updated Results From a Phase 1/2 Open-label Study. JAMA Oncol, 2017. 3: e172411.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28817753

549. Loriot, Y., et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med, 2019. 381: 338.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31340094

550. Schuler, M., et al. Rogaratinib in patients with advanced cancers selected by FGFR mRNA expression: a phase 1 dose-escalation and dose-expansion study. Lancet Oncol, 2019. 20: 1454.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31405822

551. Rosenberg, J.E., et al. Pivotal Trial of Enfortumab Vedotin in Urothelial Carcinoma After Platinum and Anti-Programmed Death 1/ Programmed Death Ligand 1 Therapy. J Clin Oncol, 2019. 37: 2592.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31356140

552. Stadler, W.M. Gemcitabine doublets in advanced urothelial cancer. Semin Oncol, 2002. 29: 15.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11894003

553. Hussain, M., et al. Combination paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine is an active treatment for advanced urothelial cancer. J Clin Oncol, 2001. 19: 2527.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11331332

554. Abe, T., et al. Impact of multimodal treatment on survival in patients with metastatic urothelial cancer. Eur Urol, 2007. 52: 1106.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17367917

555. Bekku, K., et al. Could salvage surgery after chemotherapy have clinical impact on cancer survival of patients with metastatic urothelial carcinoma? Int J Clin Oncol, 2013. 18: 110.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22095246

556. Cowles, R.S., et al. Long-term results following thoracotomy for metastatic bladder cancer. Urology, 1982. 20: 390.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7147508

557. de Vries, R.R., et al. Long-term survival after combined modality treatment in metastatic bladder cancer patients presenting with supra-regional tumor positive lymph nodes only. Eur J Surg Oncol, 2009. 35: 352.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18722076

558. Dodd, P.M., et al. Outcome of postchemotherapy surgery after treatment with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in patients with unresectable or metastatic transitional cell carcinoma. J Clin Oncol, 1999. 17: 2546.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561321

559. Donat, S.M., et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin chemotherapy and cystectomy for unresectable bladder cancer. J Urol, 1996. 156: 368.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8683681

560. Gowardhan, B., et al. Twenty-three years of disease-free survival following cutaneous metastasis from a primary bladder transitional cell carcinoma. Int J Urol, 2004. 11: 1031.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15509212

561. Kanzaki, R., et al. Outcome of surgical resection of pulmonary metastasis from urinary tract transitional cell carcinoma. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2010. 11: 60.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20395251

562. Ku, J.H., et al. Metastasis of transitional cell carcinoma to the lower abdominal wall 20 years after cystectomy. Yonsei Med J, 2005. 46: 181.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15744826

563. Lehmann, J., et al. Surgery for metastatic urothelial carcinoma with curative intent: the German experience (AUO AB 30/05). Eur Urol, 2009. 55: 1293.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19058907
MUSCLE-INVASIVE AND METASTATIC BLADDER CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020 87

564. Matsuguma, H., et al. Is there a role for pulmonary metastasectomy with a curative intent in patients with metastatic urinary transitional cell carcinoma? Ann Thorac Surg, 2011. 92: 449.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21801905

565. Miller, R.S., et al. Cisplatin, methotrexate and vinblastine plus surgical restaging for patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. J Urol, 1993. 150: 65.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8510277

566. Otto, T., et al. Impact of surgical resection of bladder cancer metastases refractory to systemic therapy on performance score: a phase II trial. Urology, 2001. 57: 55.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11164143

567. Sarmiento, J.M., et al. Solitary cerebral metastasis from transitional cell carcinoma after a 14-year remission of urinary bladder cancer treated with gemcitabine: Case report and literature review. Surg Neurol Int, 2012. 3: 82.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22937482

568. Tanis, P.J., et al. Surgery for isolated lung metastasis in two patients with bladder cancer. Urology, 2005. 66: 881.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16230169

569. Herr, H.W., et al. Post-chemotherapy surgery in patients with unresectable or regionally metastatic bladder cancer. J Urol, 2001. 165: 811.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11176475

570. Sweeney, P., et al. Is there a therapeutic role for post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in metastatic transitional cell carcinoma of the bladder? J Urol, 2003. 169: 2113.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771730

571. Siefker-Radtke, A.O., et al. Is there a role for surgery in the management of metastatic urothelial cancer? The M. D. Anderson experience. J Urol, 2004. 171: 145.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665863

572. Abufaraj, M., et al. The Role of Surgery in Metastatic Bladder Cancer: A Systematic Review. Eur Urol, 2018. 73: 543.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29122377

573. Coleman, R.E. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. Cancer Treat Rev, 2001. 27: 165.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11417967

574. Aapro, M., et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. Ann Oncol, 2008. 19: 420.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906299

575. Zaghloul, M.S., et al. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in bony metastatic bladder cancer. Int J Clin Oncol, 2010. 15: 382.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20354750

576. Henry, D.H., et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. J Clin Oncol, 2011. 29: 1125.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21343556

577. Rosen, L.S., et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. Cancer, 2004. 100: 2613.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197804

578. Smith, A.B., et al. Impact of bladder cancer on health-related quality of life. BJU Int, 2018. 121: 549.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28990272

579. Cella, D.F., et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. J Clin Oncol, 1993. 11: 570.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8445433

580. Aaronson, N.K., et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst, 1993. 85: 365.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8433390

581. Sogni, F., et al. Morbidity and quality of life in elderly patients receiving ileal conduit or orthotopic neobladder after radical cystectomy for invasive bladder cancer. Urology, 2008. 71: 919.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18355900

582. Ware, J.E., Jr., et al. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care, 1992. 30: 473.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/159391488
MUSCLE-INVASIVE AND METASTATIC BLADDER CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020

583. Ware, J.E., Jr., et al. Evaluating translations of health status questionnaires. Methods from the IQOLA project. International Quality of Life Assessment. Int J Technol Assess Health Care, 1995. 11: 525.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7591551

584. Gilbert, S.M., et al. Development and validation of the Bladder Cancer Index: a comprehensive, disease specific measure of health related quality of life in patients with localized bladder cancer. J Urol, 2010. 183: 1764.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20299056

585. Ramirez, A., et al. Exploration of health-related quality of life areas that may distinguish between continent diversion and ileal conduit patients. Can J Urol, 2005. 12: 2537.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15777491

586. Feuerstein, M.A., et al. Propensity-matched analysis of patient-reported outcomes for neoadjuvant chemotherapy prior to radical cystectomy. World J Urol, 2019. 37: 2401.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30798382

587. Cerruto, M.A., et al. Systematic review and meta-analysis of non RCT's on health related quality of life after radical cystectomy using validated questionnaires: Better results with orthotopic neobladder versus ileal conduit. Eur J Surg Oncol, 2016. 42: 343.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26620844

588. Yang, L.S., et al. A systematic review and meta-analysis of quality of life outcomes after radical cystectomy for bladder cancer. Surg Oncol, 2016. 25: 281.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27566035

589. Singh, V., et al. Prospective comparison of quality-of-life outcomes between ileal conduit urinary diversion and orthotopic neobladder reconstruction after radical cystectomy: a statistical model. BJU Int, 2014. 113: 726.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24053658

590. Hedgepeth, R.C., et al. Body image and bladder cancer specific quality of life in patients with ileal conduit and neobladder urinary diversions. Urology, 2010. 76: 671.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20451964

591. Clifford, T.G., et al. Prospective Evaluation of Continence Following Radical Cystectomy and Orthotopic Urinary Diversion Using a Validated Questionnaire. J Urol, 2016. 196: 1685.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27256205

592. Bartsch, G., et al. Urinary functional outcomes in female neobladder patients. World J Urol, 2014. 32: 221.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24317553

593. Fossa, S.D., et al. Quality of life in patients with muscle-infiltrating bladder cancer and hormoneresistant prostatic cancer. Eur Urol, 1989. 16: 335.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2476317

594. Mommsen, S., et al. Quality of life in patients with advanced bladder cancer. A randomized study comparing cystectomy and irradiation--the Danish Bladder Cancer Study Group (DAVECA protocol 8201). Scand J Urol Nephrol Suppl, 1989. 125: 115.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2699072

595. Fokdal, L., et al. Radical radiotherapy for urinary bladder cancer: treatment outcomes. Expert Rev Anticancer Ther, 2006. 6: 269.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16445379

596. Rodel, C., et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. J Clin Oncol, 2002. 20: 3061.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12118019

597. Malkowicz, S.B., et al. Muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. Urology, 2007. 69: 3.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280906

598. Karakiewicz, P.I., et al. Nomogram for predicting disease recurrence after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol, 2006. 176: 1354.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16952631

599. Zaak, D., et al. Predicting individual outcomes after radical cystectomy: an external validation of current nomograms. BJU Int, 2010. 106: 342.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20002664

600. Giannarini, G., et al. Do patients benefit from routine follow-up to detect recurrences after radical cystectomy and ileal orthotopic bladder substitution? Eur Urol, 2010. 58: 486.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20541311

601. Volkmer, B.G., et al. Oncological followup after radical cystectomy for bladder cancer-is there any benefit? J Urol, 2009. 181: 1587.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19233433
MUSCLE-INVASIVE AND METASTATIC BLADDER CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020 89

602. Boorjian, S.A., et al. Detection of asymptomatic recurrence during routine oncological followup after radical cystectomy is associated with improved patient survival. J Urol, 2011. 186: 1796.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21944088

603. Soukup, V., et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. Eur Urol, 2012. 62: 290.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22609313

604. Huguet, J. Follow-up after radical cystectomy based on patterns of tumour recurrence and its risk factors. Actas Urol Esp, 2013. 37: 376.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23611464

605. Ghoneim, M.A., et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 2,720 consecutive cases 5 years later. J Urol, 2008. 180: 121.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18485392

606. Donat, S.M. Staged based directed surveillance of invasive bladder cancer following radical cystectomy: valuable and effective? World J Urol, 2006. 24: 557.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17009050

607. Mathers, M.J., et al. Is there evidence for a multidisciplinary follow-up after urological cancer? An evaluation of subsequent cancers. World J Urol, 2008. 26: 251.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18421461

608. Vrooman, O.P., et al. Follow-up of patients after curative bladder cancer treatment: guidelines vs. practice. Curr Opin Urol, 2010. 20: 437.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20657286

609. Cagiannos, I., et al. Surveillance strategies after definitive therapy of invasive bladder cancer. Can Urol Assoc J, 2009. 3: S237.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20019993

610. Fahmy, O., et al. Urethral recurrence after radical cystectomy for urothelial carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Urol Oncol, 2018. 36: 54.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29196179

611. Varol, C., et al. Treatment of urethral recurrence following radical cystectomy and ileal bladder substitution. J Urol, 2004. 172: 937.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15311003

612. Gakis, G., et al. Systematic Review on the Fate of the Remnant Urothelium after Radical Cystectomy. Eur Urol, 2017. 71: 545.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27720534

613. Picozzi, S., et al. Upper urinary tract recurrence following radical cystectomy for bladder cancer: a meta-analysis on 13,185 patients. J Urol, 2012. 188: 2046.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23083867

614. Sanderson, K.M., et al. Upper tract urothelial recurrence following radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: an analysis of 1,069 patients with 10-year followup. J Urol, 2007. 177: 2088.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17509294

615. Stewart-Merrill, S.B., et al. Evaluation of current surveillance guidelines following radical cystectomy and proposal of a novel risk-based approach. Urol Oncol, 2015. 33: 339 e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26031371

616. Gupta, A., et al. Risk of fracture after radical cystectomy and urinary diversion for bladder cancer. J Clin Oncol, 2014. 32: 3291.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25185104

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К КЛИНИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО ПЕРВИЧНОМУ РАКУ УРЕТРЫ

1. Boorjian, S.A., et al. Risk factors and outcomes of urethral recurrence following radical cystectomy. Eur Urol, 2011. 60: 1266.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21871713

2. Witjes, J.A., et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. Edn. presented at the 35th EAU Annual Congress Amsterdam, In: EAU Guidelines 2020: Arnhem. The Netherlands.
https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/

3. Gakis, G., et al. EAU guidelines on primary urethral carcinoma. Eur Urol, 2013. 64: 823.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23582479

4. Guyatt, G.H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336: 924.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948

5. Guyatt, G.H., et al. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? BMJ, 2008. 336: 995.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456631

6. Phillips B, et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. 1998. https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/
7. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336: 1049. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467413
8. Gatta, G., et al. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. Eur J Cancer, 2011. 47: 2493. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22033323
9. Brierley, J.D., et al. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 2017, Wiley/Blackwell. p. 208. https://www.uicc.org/resources/tnm/publications-resources
10. RARECARENet - Information Network on Rare Cancers, Surveillance of Rare Cancers in Europe. 2019. http://www.rarecare.eu/default.asp
11. Swartz, M.A., et al. Incidence of primary urethral carcinoma in the United States. Urology, 2006. 68: 1164. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17141838
12. Krukowski J. et al. Primary urethral carcinoma - unexpected cause of urethral stricture. Case report and review of the literature. Med Ultrasonograph, 2019. 21: 494. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31765461
13. Guo H., et al. Lichen Sclerosus Accompanied by Urethral Squamous Cell Carcinoma: A Retrospective Study From a Urethral Referral Center. Am J Men's Health, 2018. 12: 1692. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29926751
14. Colapinto, V., et al. Primary carcinoma of the male urethra developing after urethroplasty for stricture. J Urol, 1977. 118: 581. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/916053
15. Mohanty, N.K., et al. Squamous cell carcinoma of perineal urethrostomy. Urol Int, 1995. 55: 118. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8533195
16. Sawczuk, I., et al. Post urethroplasty squamous cell carcinoma. N Y State J Med, 1986. 86: 261. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3459083
17. Mohan, H., et al. Squamous cell carcinoma of the prostate. Int J Urol, 2003. 10: 114. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12588611
18. Arva, N.C., et al. Diagnostic dilemmas of squamous differentiation in prostate carcinoma case report and review of the literature. Diagn Pathol, 2011. 6: 46. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21627811
PRIMARY URETHRAL CARCINOMA - LIMITED UPDATE MARCH 2020 15
19. Cupp, M.R., et al. Detection of human papillomavirus DNA in primary squamous cell carcinoma of the male urethra. Urology, 1996. 48: 551. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8886059
20. Wiener, J.S., et al. Oncogenic human papillomavirus type 16 is associated with squamous cell cancer of the male urethra. Cancer Res, 1992. 52: 5018. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1325290
21. Urethral diverticular carcinoma: an overview of current trends in diagnosis and management. Int Urol Nephrol, 2010. 42: 331. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19649767
22. Chung, D.E., et al. Urethral diverticula in women: discrepancies between magnetic resonance imaging and surgical findings. J Urol, 2010. 183: 2265. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20400161
23. Thomas, A.A., et al. Urethral diverticula in 90 female patients: a study with emphasis on neoplastic alterations. J Urol, 2008. 180: 2463. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18930487
24. Libby, B., et al. Non-surgical treatment of primary female urethral cancer. Rare Tumors, 2010. 2: e55. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21139970
25. Altman, D., et al. Cancer Risk After Midurethral Sling Surgery Using Polypropylene Mesh. Obstet Gynecol, 2018. 131: 469. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29420401
26. Gandhi, J.S., et al. Clear cell adenocarcinoma of the male urethral tract. Indian J Pathol Microbiol, 2012. 55: 245. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22771656
27. Mehra, R., et al. Primary urethral clear-cell adenocarcinoma: comprehensive analysis by surgical pathology, cytopathology, and next-generation sequencing. Am J Pathol, 2014. 184: 584. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24389164
28. Visser O., et al. Incidence and survival of rare urogenital cancers in Europe. Eur J Cancer (Oxford, England: 1990) 2012, 48: 456. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22119351
29. Rabbani F. Prognostic factors in male urethral cancer. Cancer, 2011. 117: 2426. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24048790
30. Aleksic, I., et al. Primary urethral carcinoma: A Surveillance, Epidemiology, and End Results data analysis identifying predictors of cancer-specific survival. Urol Ann, 2018. 10: 170. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29719329
31. Sui, W., et al. Outcomes and Prognostic Factors of Primary Urethral Cancer. Urology, 2017. 100: 180. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27720774
32. Greiman A.K., et al. Urethral diverticulum: A systematic review. Arab J Urol, 2019. 17: 49. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31258943
33. Eble J.N. et al. WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs (IARC WHO Classification of Tumours). 2004, Lyon. https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb7/BB7.pdf
34. Compérat, E., et al. Immunochemical and molecular assessment of urothelial neoplasms and aspects of the 2016 World Health Organization classification. Histopathology, 2016. 69: 717. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9730466
35. Shanks J.H., et al. Dataset for reporting of carcinoma of the urethra (in urethrectomy specimens): recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). Histopathology, 2019. 75: 453. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31009090
36. Gheiler, E.L., et al. Management of primary urethral cancer. Urology, 1998. 52: 487. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9730466
37. Karnes, R.J., et al. Surgery for urethral cancer. Urol Clin North Am, 2010. 37: 445. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20674699
38. Blaivas, J.G., et al. Periurethral masses: etiology and diagnosis in a large series of women. Obstet Gynecol, 2004. 103: 842. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15121554
39. Barkan, G.A., et al. The Paris System for Reporting Urinary Cytology: The Quest to Develop a Standardized Terminology. Acta Cytol, 2016. 60: 185. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2731889516
PRIMARY URETHRAL CARCINOMA - LIMITED UPDATE MARCH 2020

40. Touijer, A.K., et al. Role of voided urine cytology in diagnosing primary urethral carcinoma. Urology, 2004. 63: 33.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14751342

41. Gakis, G., et al. Oncological Outcomes of Patients with Concomitant Bladder and Urethral Carcinoma. Urol Int, 2016. 97: 134.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27462702

42. Samm BJ, Steiner MS. Penectomy: a technique to reduce blood loss. Urology 1999;53:393-6.

43. Donat, S.M., et al. The efficacy of transurethral biopsy for predicting the long-term clinical impact of prostatic invasive bladder cancer. J Urol, 2001. 165: 1580.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11342921

44. Del Gaizo A., et al. Magnetic resonance imaging of solid urethral and peri-urethral lesions. Insights into Imaging, 2013. 4: 461.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23686749

45. Itani, M., et al. MRI of female urethra and periurethral pathologies. Int Urogynecol J, 2016. 27: 195.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26209954

46. Stewart S.B., et al. Imaging tumors of the penis and urethra. Urol Clinics North Am, 2010, 37: 353.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20674692

47. Kim, B., et al. Imaging of the male urethra. Semin Ultrasound CT MR, 2007. 28: 258.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17874650

48. Raman, S.P., et al. Upper and Lower Tract Urothelial Imaging Using Computed Tomography Urography. Radiol Clin North Am, 2017. 55: 225.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28126213

49. Naumann, C.M., et al. Reliability of dynamic sentinel node biopsy combined with ultrasound-guided removal of sonographically suspicious lymph nodes as a diagnostic approach in patients with penile cancer with palpable inguinal lymph nodes. Urol Oncol, 2015. 33: 389.e9.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25934562

50. Dayyani, F., et al. Retrospective analysis of survival outcomes and the role of cisplatin-based chemotherapy in patients with urethral carcinomas referred to medical oncologists. Urol Oncol, 2013. 31: 1171.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22534087

51. Gakis, G., et al. Prognostic factors and outcomes in primary urethral cancer: results from the international collaboration on primary urethral carcinoma. World J Urol, 2016. 34: 97.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25981402

52. Werntz, R.P., et al. The role of inguinal lymph node dissection in men with urethral squamous cell carcinoma. Urol Oncol, 2018. 36: 526 e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30446445

53. Carroll, P.R., et al. Surgical anatomy of the male and female urethra. Urol Clin North Am, 1992. 19: 339.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1574824

54. Sharp, D., et al., Surgery of penile and urethral carcinoma, In: Campbell's Urology, D. McDougal, A. Wein, L. Kavoussi, A. Novick, A. Partin, C. Peters & P. Ramchandani, Eds. 212, Saunders Elsevier: Philadelphia, PA, USA.

55. Abudurexiti M, Wang J, Shao N, et al. Prognosis of rare pathological primary urethral carcinoma. Cancer Management Res, 2018. 10: 6815.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30584373

56. Champ, C.E., et al. Prognostic factors and outcomes after definitive treatment of female urethral cancer: a population-based analysis. Urology, 2012. 80: 374.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22857759

57. Derksen, J.W., et al. Primary urethral carcinoma in females: an epidemiologic study on demographical factors, histological types, tumour stage and survival. World J Urol, 2013. 31: 147.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22614443

58. Gakis, G., et al. The prognostic effect of salvage surgery and radiotherapy in patients with recurrent primary urethralcarcinoma. Urol Oncol, 2018. 36: 10.e7.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29055518

59. Dalbagni, G., et al. Male urethral carcinoma: analysis of treatment outcome. Urology, 1999. 53: 1126.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10367840

60. Smith, Y., et al. Penile-preserving surgery for male distal urethral carcinoma. BJU Int, 2007. 100: 82.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17488307

61. Pedrosa, J.A., et al. Distal urethrectomy for localized penile squamous carcinoma in situ extending into the urethra: an updated series. Int Urol Nephrol, 2014. 46: 1551.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24633698
PRIMARY URETHRAL CARCINOMA - LIMITED UPDATE MARCH 2020 17

62. Kulkarni, M., et al. MP10-16 Substitution urethroplasty for treatment of distal urethral carcinoma and carcinoma in situ. J. Urol 193: e117.
https://www.jurology.com/article/S0022-5347(15)00728-4/fulltext

63. Torbrand, C., et al. Diagnosing Distal Urethral Carcinomas in Men Might Be Only the Tip of the Iceberg. Clin Genitourin Cancer, 2017. 15: e1131.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28784424

64. Dimarco, D.S., et al. Surgical treatment for local control of female urethral carcinoma. Urol Oncol, 2004. 22: 404.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15464921

65. DiMarco, D.S., et al. Outcome of surgical treatment for primary malignant melanoma of the female urethra. J Urol, 2004. 171: 765.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14713806

66. Garden, A.S., et al. Primary carcinoma of the female urethra. Results of radiation therapy. Cancer, 1993. 71: 3102.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8490839

67. Milosevic, M.F., et al. Urethral carcinoma in women: results of treatment with primary radiotherapy. Radiother Oncol, 2000. 56: 29.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10869752

68. Zinman L.N., et al. Management of Proximal Primary Urethral Cancer: Should Multidisciplinary Therapy Be the Gold Standard? Urol Clin North Am, 2016. 43: 505.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27717436

69. Cahn, D.B., et al. Contemporary practice patterns and survival outcomes for locally advanced urethral malignancies: A National Cancer Database Analysis. Urol Oncol, 2017. 35: 670 e15.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28803701

70. Dayyani, F., et al. Management of advanced primary urethral carcinomas. BJU Int, 2014. 114: 25.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24447439

71. Peyton, C.C., et al. Survival Outcomes Associated With Female Primary Urethral Carcinoma: Review of a Single Institutional Experience. Clin Genitourin Cancer, 2018. 16: e1003.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29859736

72. Son, C.H., et al. Optimizing the Role of Surgery and Radiation Therapy in Urethral Cancer Based on Histology and Disease Extent. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2018. 102: 304.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29908944

73. Gourtsoyianni, S., et al. MRI at the completion of chemoradiotherapy can accurately evaluate the extent of disease in women with advanced urethral carcinoma undergoing anterior pelvic exenteration. Clin Radiol, 2011. 66: 1072.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21839430

74. Gakis, G., et al. Impact of perioperative chemotherapy on survival in patients with advanced primary urethral cancer: results of the international collaboration on primary urethral carcinoma. Ann Oncol, 2015. 26: 1754.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25969370

75. Kent, M., et al. Combined chemoradiation as primary treatment for invasive male urethral cancer. J Urol, 2015. 193: 532.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25088950

76. Gakis, G. Editorial Comment to Docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy with concurrent radiation for unresectable advanced urethral carcinoma. Int J Urol, 2014. 21: 424.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24251884

77. Itoh, J., et al. Docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy with concurrent radiation for unresectable advanced urethral carcinoma. Int J Urol, 2014. 21: 422.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24251859

78. Hara, I., et al. Successful treatment for squamous cell carcinoma of the female urethra with combined radio- and chemotherapy. Int J Urol, 2004. 11: 678.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15285764

79. Cohen, M.S., et al. Coordinated chemoradiation therapy with genital preservation for the treatment of primary invasive carcinoma of the male urethra. J Urol, 2008. 179: 536.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18076921

80. Palou Redorta, J., et al. Intravesical instillations with bacillus calmette-guerin for the treatment of carcinoma in situ involving prostatic ducts. Eur Urol, 2006. 49: 834.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1642672918
PRIMARY URETHRAL CARCINOMA - LIMITED UPDATE MARCH 2020

81. Gofrit, O.N., et al. Prostatic urothelial carcinoma: is transurethral prostatectomy necessary before bacillus Calmette-Guerin immunotherapy? BJU Int, 2009. 103: 905.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19021623

82. Njinou Ngninkeu, B., et al. Transitional cell carcinoma involving the prostate: a clinicopathological retrospective study of 76 cases. J Urol, 2003. 169: 149.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478124

83. Palou, J., et al. Urothelial carcinoma of the prostate. Urology, 2007. 69: 50.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280908

84. Hillyard, R.W., Jr., et al. Superficial transitional cell carcinoma of the bladder associated with mucosal involvement of the prostatic urethra: results of treatment with intravesical bacillus Calmette-Guerin. J Urol, 1988. 139: 290.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3339727

85. Solsona, E., et al. The prostate involvement as prognostic factor in patients with superficial bladder tumors. J Urol, 1995. 154: 1710.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7563328

86. Vazina, A., et al. Stage specific lymph node metastasis mapping in radical cystectomy specimens. J Urol, 2004. 171: 1830.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15076287

87. Balar, A.V., et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol, 2017. 18: 1483.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28967485

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ ПО РАКУ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

1. Mottet, N., et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol, 2017. 71: 618.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27568654

2. Cornford, P., et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. Eur Urol, 2017. 71: 630.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27591931

3. Guyatt, G.H., et al. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? BMJ, 2008. 336: 995.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456631

4. Guyatt, G.H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336: 924.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948

5. Phillips B, et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. 1998.
https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidencemarch-2009/

6. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336: 1049.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467413

7. Lam, T.B.L., et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guideline Panel Consensus Statements for Deferred Treatment with Curative Intent for Localised Prostate Cancer from an International Collaborative Study (DETECTIVE Study). Eur Urol, 2019. 76: 790.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31587989118
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020

8. Willemse, P.M., et al. Systematic review of deferred treatment with curative intent for localised prostate cancer to explore heterogeneity of definitions, thresholds and criteria and clinical effectiveness. PROSPERO International prospective register of systematic reviews, 2018. CRD42018071780.
https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=71780

9. Ferlay, J., et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer, 2015. 136: E359.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25220842

10. Haas, G.P., et al. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. Can J Urol, 2008. 15: 3866.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18304396

11. Bell, K.J., et al. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. Int J Cancer, 2015. 137: 1749.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25821151

12. Jansson, K.F., et al. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. Eur Urol, 2012. 62: 656.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22386193

13. Hemminki, K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. World J Urol, 2012. 30: 143.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22116601

14. Randazzo, M., et al. A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a populationbased study with organised prostate-specific antigen screening: results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). BJU Int, 2016. 117: 576.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26332304

15. Bratt, O., et al. Family History and Probability of Prostate Cancer, Differentiated by Risk Category: A Nationwide Population-Based Study. J Natl Cancer Inst, 2016. 108.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27400876

16. Stewart, R.W., et al. Screening for prostate cancer. Semin Oncol, 2017. 44: 47.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28395763

17. Conti, D.V., et al. Two Novel Susceptibility Loci for Prostate Cancer in Men of African Ancestry. J Natl Cancer Inst, 2017. 109.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29117387

18. Eeles, R.A., et al. Identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array. Nat Genet, 2013. 45: 385.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23535732

19. Amin Al Olama, A., et al. Multiple novel prostate cancer susceptibility signals identified by finemapping of known risk loci among Europeans. Hum Mol Genet, 2015. 24: 5589.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26025378

20. Schumacher, F.R., et al. Association analyses of more than 140,000 men identify 63 new prostate cancer susceptibility loci. Nat Genet, 2018. 50: 928.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29892016

21. Tan, D.S., et al. Cancer Genomics: Diversity and Disparity Across Ethnicity and Geography. J Clin Oncol, 2016. 34: 91.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26578615

22. Pritchard, C.C., et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med, 2016. 375: 443.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27433846

23. Nicolosi, P., et al. Prevalence of Germline Variants in Prostate Cancer and Implications for Current Genetic Testing Guidelines. JAMA Oncol, 2019. 5: 523.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30730552

24. Lynch, H.T., et al. Screening for familial and hereditary prostate cancer. Int J Cancer, 2016. 138: 2579.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26638190

25. Ewing, C.M., et al. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. N Engl J Med, 2012. 366: 141.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22236224

26. Nyberg, T., et al. Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study. Eur Urol, 2020. 77: 24.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31495749

27. Castro, E., et al. Effect of BRCA Mutations on Metastatic Relapse and Cause-specific Survival After Radical Treatment for Localised Prostate Cancer. Eur Urol, 2015. 68: 186.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25454609
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020 119

28. Page, E.C., et al. Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in BRCA2 Mutation Carriers. Eur Urol, 2019. 76: 831.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31537406

29. Leitzmann, M.F., et al. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. Clin Epidemiol, 2012. 4: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22291478

30. Breslow, N., et al. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. Int J Cancer, 1977. 20: 680.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/924691

31. Esposito, K., et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: metaanalysis. J Endocrinol Invest, 2013. 36: 132.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23481613

32. Blanc-Lapierre, A., et al. Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based casecontrol study in Montreal, Canada. BMC Public Health, 2015. 15: 913.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26385727

33. Preston, M.A., et al. Metformin use and prostate cancer risk. Eur Urol, 2014. 66: 1012.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24857538

34. Freedland, S.J., et al. Statin use and risk of prostate cancer and high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2013. 16: 254.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23567655

35. James, N.D., et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. N Engl J Med, 2017. 377: 338.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28578639

36. YuPeng, L., et al. Cholesterol Levels in Blood and the Risk of Prostate Cancer: A Meta-analysis of 14 Prospective Studies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2015. 24: 1086.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25953767

37. Vidal, A.C., et al. Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014. 23: 2936.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25261967

38. Davies, N.M., et al. The effects of height and BMI on prostate cancer incidence and mortality: a Mendelian randomization study in 20,848 cases and 20,214 controls from the PRACTICAL consortium. Cancer Causes Control, 2015. 26: 1603.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26387087

39. Dickerman, B.A., et al. Alcohol intake, drinking patterns, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins. Cancer Causes Control, 2016. 27: 1049.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27351919

40. Zhao, J., et al. Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. BMC Cancer, 2016. 16: 845.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27842506

41. Key, T.J. Nutrition, hormones and prostate cancer risk: results from the European prospective investigation into cancer and nutrition. Recent Results Cancer Res, 2014. 202: 39.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24531775

42. Alexander, D.D., et al. Meta-Analysis of Long-Chain Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids (LComega-3PUFA) and Prostate Cancer. Nutr Cancer, 2015. 67: 543.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25826711

43. Lippi, G., et al. Fried food and prostate cancer risk: systematic review and meta-analysis. Int J Food Sci Nutr, 2015. 66: 587.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26114920

44. Chen, P., et al. Lycopene and Risk of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Medicine (Baltimore), 2015. 94: e1260.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26287411

45. Rowles, J.L., 3rd, et al. Processed and raw tomato consumption and risk of prostate cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2018. 21: 319.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29317772

46. Ilic, D., et al. Lycopene for the prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: a systematic review. Maturitas, 2012. 72: 269.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22633187

47. Bylsma, L.C., et al. A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat, meat cooking methods, heme iron, heterocyclic amines and prostate cancer. Nutr J, 2015. 14: 125.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26689289120
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020

48. Zhang, M., et al. Is phytoestrogen intake associated with decreased risk of prostate cancer? A systematic review of epidemiological studies based on 17,546 cases. Andrology, 2016. 4: 745.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27260185

49. Applegate, C.C., et al. Soy Consumption and the Risk of Prostate Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients, 2018. 10.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29300347

50. Reger, M.K., et al. Dietary intake of isoflavones and coumestrol and the risk of prostate cancer in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial. Int J Cancer, 2018. 142: 719.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29114854

51. Kristal, A.R., et al. Plasma vitamin D and prostate cancer risk: results from the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014. 23: 1494.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24732629

52. Nyame, Y.A., et al. Associations Between Serum Vitamin D and Adverse Pathology in Men Undergoing Radical Prostatectomy. J Clin Oncol, 2016. 34: 1345.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26903577

53. Cui, Z., et al. Serum selenium levels and prostate cancer risk: A MOOSE-compliant meta-analysis. Medicine (Baltimore), 2017. 96: e5944.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28151881

54. Allen, N.E., et al. Selenium and Prostate Cancer: Analysis of Individual Participant Data From Fifteen Prospective Studies. J Natl Cancer Inst, 2016. 108.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27385803

55. Lippman, S.M., et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). JAMA, 2009. 301: 39.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19066370

56. Kramer, B.S., et al. Use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol, 2009. 27: 1502.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19252137

57. Andriole, G.L., et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. N Engl J Med, 2010. 362: 1192.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20357281

58. Thompson, I.M., et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. N Engl J Med, 2003. 349: 215.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12824459

59. Haider, A., et al. Incidence of prostate cancer in hypogonadal men receiving testosterone therapy: observations from 5-year median followup of 3 registries. J Urol, 2015. 193: 80.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24980615

60. Watts, E.L., et al. Low Free Testosterone and Prostate Cancer Risk: A Collaborative Analysis of 20 Prospective Studies. Eur Urol, 2018. 74: 585.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30077399

61. Zhou, C.K., et al. Male Pattern Baldness in Relation to Prostate Cancer-Specific Mortality: A Prospective Analysis in the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. Am J Epidemiol, 2016. 183: 210.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26764224

62. Lian, W.Q., et al. Gonorrhea and Prostate Cancer Incidence: An Updated Meta-Analysis of 21 Epidemiologic Studies. Med Sci Monit, 2015. 21: 1902.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26126881

63. Rao, D., et al. Does night-shift work increase the risk of prostate cancer? a systematic review and meta-analysis. Onco Targets Ther, 2015. 8: 2817.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26491356

64. Islami, F., et al. A systematic review and meta-analysis of tobacco use and prostate cancer mortality and incidence in prospective cohort studies. Eur Urol, 2014. 66: 1054.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25946735

65. Ju-Kun, S., et al. Association Between Cd Exposure and Risk of Prostate Cancer: A PRISMACompliant Systematic Review and Meta-Analysis. Medicine (Baltimore), 2016. 95: e2708.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26871808

66. Russo, G.I., et al. Human papillomavirus and risk of prostate cancer: a systematic review and metaanalysis. Aging Male, 2018: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29571270
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020 121

67. Bhindi, B., et al. The Association Between Vasectomy and Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Intern Med, 2017. 177: 1273.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28715534

68. Cremers, R.G., et al. Self-reported acne is not associated with prostate cancer. Urol Oncol, 2014. 32: 941.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25011577

69. Huang, T.B., et al. Aspirin use and the risk of prostate cancer: a meta-analysis of 24 epidemiologic studies. Int Urol Nephrol, 2014. 46: 1715.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24687637

70. Bhindi, B., et al. The impact of the use of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the risk of prostate cancer detection on biopsy. Urology, 2014. 84: 1073.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25443907

71. Lin, S.W., et al. Prospective study of ultraviolet radiation exposure and risk of cancer in the United States. Int J Cancer, 2012. 131: E1015.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22539073

72. Pabalan, N., et al. Association of male circumcision with risk of prostate cancer: a meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2015. 18: 352.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26215783

73. Rider, J.R., et al. Ejaculation Frequency and Risk of Prostate Cancer: Updated Results with an Additional Decade of Follow-up. Eur Urol, 2016. 70: 974.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27033442

74. Brierley, J.D., et al., TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn. 2017.
https://www.uicc.org/resources/tnm/publications-resources

75. Cooperberg, M.R., et al. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. J Urol, 2005. 173: 1938.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15879786

76. Epstein, J.I., et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Am J Surg Pathol, 2005. 29: 1228.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16096414

77. Epstein, J.I., et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. Am J Surg Pathol, 2016. 40: 244.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26492179

78. Epstein, J.I., et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. Eur Urol, 2016. 69: 428.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26166626

79. Kane, C.J., et al. Variability in Outcomes for Patients with Intermediate-risk Prostate Cancer (Gleason Score 7, International Society of Urological Pathology Gleason Group 2-3) and Implications for Risk Stratification: A Systematic Review. Eur Urol Focus, 2017. 3: 487.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28753804

80. Zumsteg, Z.S., et al. Unification of favourable intermediate-, unfavourable intermediate-, and very high-risk stratification criteria for prostate cancer. BJU Int, 2017. 120: E87.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28464446

81. IARC. IARC France All Cancers (excluding non-melanoma skin cancer) Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. 2014.
http://gco.iarc.fr/today/data/pdf/fact-sheets/cancers/cancer-fact-sheets-29.pdf

82. Etzioni, R., et al. Limitations of basing screening policies on screening trials: The US Preventive Services Task Force and Prostate Cancer Screening. Med Care, 2013. 51: 295.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23269114

83. Loeb, S. Guideline of guidelines: prostate cancer screening. BJU Int, 2014. 114: 323.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24981126

84. Moyer, V.A. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med, 2012. 157: 120.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22801674

85. Carter, H.B., et al. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. J Urol, 2013. 190: 419.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23659877122
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020

86. Drazer, M.W., et al. National Prostate Cancer Screening Rates After the 2012 US Preventive Services Task Force Recommendation Discouraging Prostate-Specific Antigen-Based Screening. J Clin Oncol, 2015. 33: 2416.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26056181

87. Siegel, R.L., et al. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin, 2019. 69: 7.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30620402

88. Kelly, S.P., et al. Past, Current, and Future Incidence Rates and Burden of Metastatic Prostate Cancer in the United States. Eur Urol Focus, 2018. 4: 121.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29162421

89. Hu, J.C., et al. Increase in Prostate Cancer Distant Metastases at Diagnosis in the United States. JAMA Oncol, 2017. 3: 705.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28033446

90. Jemal, A., et al. Prostate Cancer Incidence and PSA Testing Patterns in Relation to USPSTF Screening Recommendations. Jama, 2015. 314: 2054.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26575061

91. Fleshner, K., et al. The effect of the USPSTF PSA screening recommendation on prostate cancer incidence patterns in the USA. Nat Rev Urol, 2017. 14: 26.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27995937

92. Gaylis, F.D., et al. Change in prostate cancer presentation coinciding with USPSTF screening recommendations at a community-based urology practice. Urol Oncol, 2017. 35: 663.e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28736250

93. Shah, N., et al. Prostate Biopsy Characteristics: A Comparison Between the Pre- and Post-2012 United States Preventive Services Task Force (USPSTF) Prostate Cancer Screening Guidelines. Rev Urol, 2018. 20: 77.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30288144

94. Fenton, J.J., et al. Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. Jama, 2018. 319: 1914.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29801018

95. Ilic, D., et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. BMJ, 2018. 362: k3519.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30185521

96. Grossman, D.C., et al. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA, 2018. 319: 1901.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2680553

97. Bibbins-Domingo, K., et al. The US Preventive Services Task Force 2017 Draft Recommendation Statement on Screening for Prostate Cancer: An Invitation to Review and Comment. JAMA, 2017. 317: 1949.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28397958

98. U.S. Preventive Services Task Force. Prostate Cancer Screening Draft Recommendations. 2017.
https://screeningforprostatecancer.org/

99. Arnsrud Godtman, R., et al. Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: outcome after 18 years in the Goteborg randomized population-based prostate cancer screening trial. Eur Urol, 2015. 68: 354.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25556937

100. Ilic, D., et al. Screening for prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2013. 1: CD004720.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23440794

101. Hayes, J.H., et al. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. JAMA, 2014. 311: 1143.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24643604

102. Booth, N., et al. Health-related quality of life in the Finnish trial of screening for prostate cancer. Eur Urol, 2014. 65: 39.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23265387

103. Vasarainen, H., et al. Effects of prostate cancer screening on health-related quality of life: results of the Finnish arm of the European randomized screening trial (ERSPC). Acta Oncol, 2013. 52: 1615.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23786174

104. Heijnsdijk, E.A., et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. N Engl J Med, 2012. 367: 595.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22894572

105. Martin, R.M., et al. Effect of a Low-Intensity PSA-Based Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality: The CAP Randomized Clinical Trial. JAMA, 2018. 319: 883.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29509864
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020 123

106. Hugosson, J., et al. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. Eur Urol, 2019. 76: 43.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30824296

107. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. Lancet, 2012. 380: 1778.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23117178

108. Brandt, A., et al. Age-specific risk of incident prostate cancer and risk of death from prostate cancer defined by the number of affected family members. Eur Urol, 2010. 58: 275.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171779

109. Carlsson, S., et al. Screening for Prostate Cancer Starting at Age 50-54 Years. A Population-based Cohort Study. Eur Urol, 2017. 71: 46.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27084245

110. Albright, F., et al. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. Prostate, 2015. 75: 390.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25408531

111. Kamangar, F., et al. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. J Clin Oncol, 2006. 24: 2137.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16682732

112. Chornokur, G., et al. Disparities at presentation, diagnosis, treatment, and survival in African American men, affected by prostate cancer. Prostate, 2011. 71: 985.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21541975

113. Karami, S., et al. Earlier age at diagnosis: another dimension in cancer disparity? Cancer Detect Prev, 2007. 31: 29.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17303347

114. Sanchez-Ortiz, R.F., et al. African-American men with nonpalpable prostate cancer exhibit greater tumor volume than matched white men. Cancer, 2006. 107: 75.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16736511

115. Bancroft, E.K., et al. Targeted Prostate Cancer Screening in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results from the Initial Screening Round of the IMPACT Study. Eur Urol, 2014. 66: 489.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24484606

116. Gulati, R., et al. Screening Men at Increased Risk for Prostate Cancer Diagnosis: Model Estimates of Benefits and Harms. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2017. 26: 222.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27742670

117. Vickers, A.J., et al. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study. BMJ, 2013. 346: f2023.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23596126

118. Carlsson, S., et al. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. Bmj, 2014. 348: g2296.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24682399

119. Naji, L., et al. Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Fam Med, 2018. 16: 149.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29531107

120. Loeb, S., et al. Pathological characteristics of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. J Urol, 2006. 175: 902.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469576

121. Gelfond, J., et al. Intermediate-Term Risk of Prostate Cancer is Directly Related to Baseline Prostate Specific Antigen: Implications for Reducing the Burden of Prostate Specific Antigen Screening. J Urol, 2015. 194: 46.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25686543

122. Roobol, M.J., et al. Is additional testing necessary in men with prostate-specific antigen levels of 1.0 ng/mL or less in a population-based screening setting? (ERSPC, section Rotterdam). Urology, 2005. 65: 343.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15708050

123. Droz, J.P., et al. Management of prostate cancer in older patients: updated recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. Lancet Oncol, 2014. 15: e404.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25079103124 PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020

124. Vedder, M.M., et al. The added value of percentage of free to total prostate-specific antigen, PCA3, and a kallikrein panel to the ERSPC risk calculator for prostate cancer in prescreened men. Eur Urol, 2014. 66: 1109.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25168616

125. Leyten, G.H., et al. Prospective multicentre evaluation of PCA3 and TMPRSS2-ERG gene fusions as diagnostic and prognostic urinary biomarkers for prostate cancer. Eur Urol, 2014. 65: 534.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23201468

126. Boegemann, M., et al. The percentage of prostate-specific antigen (PSA) isoform [-2]proPSA and the Prostate Health Index improve the diagnostic accuracy for clinically relevant prostate cancer at initial and repeat biopsy compared with total PSA and percentage free PSA in men aged </=65 years. BJU Int, 2016. 117: 72.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25818705

127. Bryant, R.J., et al. Predicting high-grade cancer at ten-core prostate biopsy using four kallikrein markers measured in blood in the ProtecT study. J Natl Cancer Inst, 2015. 107.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25863334

128. Roobol, M.J., et al. Improving the Rotterdam European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer Risk Calculator for Initial Prostate Biopsy by Incorporating the 2014 International Society of Urological Pathology Gleason Grading and Cribriform growth. Eur Urol, 2017. 72: 45.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28162815

129. Louie, K.S., et al. Do prostate cancer risk models improve the predictive accuracy of PSA screening? A meta-analysis. Ann Oncol, 2015. 26: 848.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25403590

130. Richie, J.P., et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostatespecific antigen and digital rectal examination. Urology, 1993. 42: 365.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7692657

131. Carvalhal, G.F., et al. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. J Urol, 1999. 161: 835.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10022696

132. Okotie, O.T., et al. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. Urology, 2007. 70: 1117.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18158030

133. Gosselaar, C., et al. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. Eur Urol, 2008. 54: 581.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423977

134. Stamey, T.A., et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N Engl J Med, 1987. 317: 909.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2442609

135. Catalona, W.J., et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. J Urol, 1994. 151: 1283.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7512659

136. Semjonow, A., et al. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostatespecific antigen values. Prostate Suppl, 1996. 7: 3.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8950358

137. Thompson, I.M., et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. N Engl J Med, 2004. 350: 2239.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15163773

138. Dong, F., et al. Validation of pretreatment nomograms for predicting indolent prostate cancer: efficacy in contemporary urological practice. J Urol, 2008. 180: 150.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18485398

139. Carter, H.B., et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. JAMA, 1992. 267: 2215.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1372942

140. Schmid, H.P., et al. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostatespecific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. Cancer, 1993. 71: 2031.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7680277

141. Arlen, P.M., et al. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. J Urol, 2008. 179: 2181.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423743
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020 125

142. Heidenreich, A. Identification of high-risk prostate cancer: role of prostate-specific antigen, PSA doubling time, and PSA velocity. Eur Urol, 2008. 54: 976.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640768

143. Ramirez, M.L., et al. Current applications for prostate-specific antigen doubling time. Eur Urol, 2008. 54: 291.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18439749

144. O'Brien, M.F., et al. Pretreatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy. J Clin Oncol, 2009. 27: 3591.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19506163

145. Vickers, A.J., et al. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. J Clin Oncol, 2009. 27: 398.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19064972

146. Stephan, C., et al. The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia. Cancer, 1997. 79: 104.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8988733

147. Catalona, W.J., et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. JAMA, 1998. 279: 1542.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9605898

148. Huang, Y., et al. Value of free/total prostate-specific antigen (f/t PSA) ratios for prostate cancer detection in patients with total serum prostate-specific antigen between 4 and 10 ng/mL: A metaanalysis. Medicine (Baltimore), 2018. 97: e0249.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29595681

149. Loeb, S., et al. The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer. Ther Adv Urol, 2014. 6: 74.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24688603

150. de la Calle, C., et al. Multicenter Evaluation of the Prostate Health Index to Detect Aggressive Prostate Cancer in Biopsy Naive Men. J Urol, 2015. 194: 65.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25636659

151. Catalona, W.J., et al. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. J Urol, 2011. 185: 1650.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21419439

152. Nordstrom, T., et al. Comparison Between the Four-kallikrein Panel and Prostate Health Index for Predicting Prostate Cancer. Eur Urol, 2015. 68: 139.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25151013

153. Deras, I.L., et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. J Urol, 2008. 179: 1587.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18295257

154. Hessels, D., et al. DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. Eur Urol, 2003. 44: 8.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12814669

155. Nakanishi, H., et al. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. J Urol, 2008. 179: 1804.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18353398

156. Hessels, D., et al. Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinico-pathological characteristics of prostate cancer. Prostate, 2010. 70: 10.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19708043

157. Auprich, M., et al. Contemporary role of prostate cancer antigen 3 in the management of prostate cancer. Eur Urol, 2011. 60: 1045.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21871709

158. Nicholson, A., et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of the PROGENSA(R) prostate cancer antigen 3 assay and the Prostate Health Index in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess, 2015. 19: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26507078

159. Wei, J.T., et al. Can urinary PCA3 supplement PSA in the early detection of prostate cancer? J Clin Oncol, 2014. 32: 4066.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25385735126
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020

160. Van Neste, L., et al. Detection of High-grade Prostate Cancer Using a Urinary Molecular Biomarker- Based Risk Score. Eur Urol, 2016. 70: 740.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27108162

161. Tomlins, S.A., et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. Science, 2005. 310: 644.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16254181

162. Tomlins, S.A., et al. Urine TMPRSS2:ERG Plus PCA3 for Individualized Prostate Cancer Risk Assessment. Eur Urol, 2016. 70: 45.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25985884

163. Donovan, M.J., et al. A molecular signature of PCA3 and ERG exosomal RNA from non-DRE urine is predictive of initial prostate biopsy result. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2015. 18: 370.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26345389

164. McKiernan, J., et al. A Novel Urine Exosome Gene Expression Assay to Predict High-grade Prostate Cancer at Initial Biopsy. JAMA Oncol, 2016. 2: 882.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27032035

165. Seisen, T., et al. Accuracy of the prostate health index versus the urinary prostate cancer antigen 3 score to predict overall and significant prostate cancer at initial biopsy. Prostate, 2015. 75: 103.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25327361

166. Russo, G.I., et al. A Systematic Review and Meta-analysis of the Diagnostic Accuracy of Prostate Health Index and 4-Kallikrein Panel Score in Predicting Overall and High-grade Prostate Cancer. Clin Genitourin Cancer, 2017. 15: 429.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28111174

167. Lamy, P.J., et al. Prognostic Biomarkers Used for Localised Prostate Cancer Management: A Systematic Review. Eur Urol Focus, 2018. 4: 790.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28753865

168. Roobol, M.J., et al. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. Eur Urol, 2010. 57: 79.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19733959

169. Eastham, J.A., et al. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. JAMA, 2003. 289: 2695.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771116

170. Stephan, C., et al. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. Clin Chem, 2006. 52: 59.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16391327

171. Eggener, S.E., et al. Empiric antibiotics for an elevated prostate-specific antigen (PSA) level: a randomised, prospective, controlled multi-institutional trial. BJU Int, 2013. 112: 925.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23890317

172. Xue, J., et al. Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: a meta-analysis and trial sequential analysis. Oncotarget, 2017. 8: 23322.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28177897

173. Roberts, M.J., et al. Prostate Biopsy-related Infection: A Systematic Review of Risk Factors, Prevention Strategies, and Management Approaches. Urology, 2017. 104: 11.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28007492

174. Pilatz, A., et al. Update on Strategies to Reduce Infectious Complications After Prostate Biopsy. Eur Urol Focus, 2019. 5: 20.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30503175

175. Zigeuner, R., et al. Detection of prostate cancer by TURP or open surgery in patients with previously negative transrectal prostate biopsies. Urology, 2003. 62: 883.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14624913

176. Smeenge, M., et al. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. BJU Int, 2012. 110: 942.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22462566

177. Rouviere, O., et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naive patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. Lancet Oncol, 2019. 20: 100.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30470502

178. Wysock, J.S., et al. HistoScanning(TM) to Detect and Characterize Prostate Cancer-a Review of Existing Literature. Curr Urol Rep, 2017. 18: 97.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29064054
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020 127

179. Chen, F.K., et al. Utility of Ultrasound in the Diagnosis, Treatment, and Follow-up of Prostate Cancer: State of the Art. J Nucl Med, 2016. 57: 13S.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27694164

180. Rouviere, O., et al. Stiffness of benign and malignant prostate tissue measured by shear-wave elastography: a preliminary study. Eur Radiol, 2017. 27: 1858.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27553936

181. Kratzenberg, J., et al. Prostate cancer rates in patients with initially negative elastography-targeted biopsy vs. systematic biopsy. World J Urol, 2018. 36: 623.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29332260

182. Wei, C., et al. Performance Characteristics of Transrectal Shear Wave Elastography Imaging in the Evaluation of Clinically Localized Prostate Cancer: A Prospective Study. J Urol, 2018. 200: 549.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29605444

183. Abouassaly, R., et al. Impact of using 29 MHz high-resolution micro-ultrasound in real-time targeting of transrectal prostate biopsies: initial experience. World J Urol, 2019.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31309290

184. Mannaerts, C.K., et al. Multiparametric Ultrasound for Prostate Cancer Detection and Localization: Correlation of B-mode, Shear Wave Elastography and Contrast Enhanced Ultrasound with Radical Prostatectomy Specimens. J Urol, 2019. 202: 1166.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31246546

185. Bratan, F., et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. Eur Radiol, 2013. 23: 2019.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23494494

186. Le, J.D., et al. Multifocality and prostate cancer detection by multiparametric magnetic resonance imaging: correlation with whole-mount histopathology. Eur Urol, 2015. 67: 569.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25257029

187. Borofsky, S., et al. What Are We Missing? False-Negative Cancers at Multiparametric MR Imaging of the Prostate. Radiology, 2018. 286: 186.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29053402

188. Drost, F.H., et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2019. 4: CD012663.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31022301

189. Kasivisvanathan, V., et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. N Engl J Med, 2018. 378: 1767.
https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1801993

190. van der Leest, M., et al. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonanceguided Biopsy in Biopsy-naive Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. Eur Urol, 2019. 75: 570.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30477981

191. Weinreb, J.C., et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. Eur Urol, 2016. 69: 16.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26427566

192. Richenberg, J., et al. The primacy of multiparametric MRI in men with suspected prostate cancer. Eur Radiol, 2019. 29: 6940.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31172275

193. Sonn, G.A., et al. Prostate Magnetic Resonance Imaging Interpretation Varies Substantially Across Radiologists. Eur Urol Focus, 2019. 5: 592.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29226826

194. Farrell, C., et al. Prostate Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Program Implementation and Impact: Initial Clinical Experience in a Community Based Health System. Urology Practice, 2018. 5: 165.
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352077917300729

195. Meng, X., et al. The Institutional Learning Curve of Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Prostate Biopsy: Temporal Improvements in Cancer Detection in 4 Years. J Urol, 2018. 200: 1022.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29886090

196. Raeside, M., et al. Prostate MRI evolution in clinical practice: Audit of tumour detection and staging versus prostatectomy with staged introduction of multiparametric MRI and Prostate Imaging Reporting and Data System v2 reporting. J Med Imaging Radiat Oncol, 2019. 63: 487.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30951248128
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020

197. Shaish, H., et al. Impact of a Structured Reporting Template on Adherence to Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 and on the Diagnostic Performance of Prostate MRI for Clinically Significant Prostate Cancer. J Am Coll Radiol, 2018. 15: 749.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29506919

198. Turkbey, B., et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. Eur Urol, 2019. 76: 340.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30898406

199. Niaf, E., et al. Prostate focal peripheral zone lesions: characterization at multiparametric MR imaging--influence of a computer-aided diagnosis system. Radiology, 2014. 271: 761.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24592959

200. Litjens, G.J., et al. Clinical evaluation of a computer-aided diagnosis system for determining cancer aggressiveness in prostate MRI. Eur Radiol, 2015. 25: 3187.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26060063

201. Hoang Dinh, A., et al. Quantitative Analysis of Prostate Multiparametric MR Images for Detection of Aggressive Prostate Cancer in the Peripheral Zone: A Multiple Imager Study. Radiology, 2016. 280: 117.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26859255

202. Bryk, D.J., et al. The Role of Ipsilateral and Contralateral Transrectal Ultrasound-guided Systematic Prostate Biopsy in Men With Unilateral Magnetic Resonance Imaging Lesion Undergoing Magnetic Resonance Imaging-ultrasound Fusion-targeted Prostate Biopsy. Urology, 2017. 102: 178.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27871829

203. Freifeld, Y., et al. Optimal sampling scheme in men with abnormal multiparametric MRI undergoing MRI-TRUS fusion prostate biopsy. Urol Oncol, 2019. 37: 57.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30446460

204. Kenigsberg, A.P., et al. Optimizing the Number of Cores Targeted During Prostate Magnetic Resonance Imaging Fusion Target Biopsy. Eur Urol Oncol, 2018. 1: 418.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31158081

205. Zhang, M., et al. Value of Increasing Biopsy Cores per Target with Cognitive MRI-targeted Transrectal US Prostate Biopsy. Radiology, 2019. 291: 83.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30694165

206. Lu, A.J., et al. Role of Core Number and Location in Targeted Magnetic Resonance Imaging- Ultrasound Fusion Prostate Biopsy. Eur Urol, 2019. 76: 14.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31047733

207. Moldovan, P.C., et al. What Is the Negative Predictive Value of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Excluding Prostate Cancer at Biopsy? A Systematic Review and Meta-analysis from the European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel. Eur Urol, 2017. 72: 250.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28336078

208. Distler, F.A., et al. The Value of PSA Density in Combination with PI-RADS for the Accuracy of Prostate Cancer Prediction. J Urol, 2017. 198: 575.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28373135

209. Washino, S., et al. Combination of prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) score and prostate-specific antigen (PSA) density predicts biopsy outcome in prostate biopsy naive patients. BJU Int, 2017. 119: 225.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26935594

210. Hansen, N.L., et al. The influence of prostate-specific antigen density on positive and negative predictive values of multiparametric magnetic resonance imaging to detect Gleason score 7-10 prostate cancer in a repeat biopsy setting. BJU Int, 2017. 119: 724.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27488931

211. Hansen, N.L., et al. Multicentre evaluation of magnetic resonance imaging supported transperineal prostate biopsy in biopsy-naive men with suspicion of prostate cancer. BJU Int, 2018. 122: 40.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29024425

212. Oishi, M., et al. Which Patients with Negative Magnetic Resonance Imaging Can Safely Avoid Biopsy for Prostate Cancer? J Urol, 2019. 201: 268.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30189186

213. Boesen, L., et al. Prebiopsy Biparametric Magnetic Resonance Imaging Combined with Prostatespecific Antigen Density in Detecting and Ruling out Gleason 7-10 Prostate Cancer in Biopsy-naive Men. Eur Urol Oncol, 2019. 2: 311.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31200846

214. Schoots, I.G., et al. Multivariate risk prediction tools including MRI for individualized biopsy decision in prostate cancer diagnosis: current status and future directions. World J Urol, 2019.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30868240
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020 129

215. Ploussard, G., et al. The role of prostate cancer antigen 3 (PCA3) in prostate cancer detection. Expert Rev Anticancer Ther, 2018. 18: 1013.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30016891

216. Druskin, S.C., et al. Combining Prostate Health Index density, magnetic resonance imaging and prior negative biopsy status to improve the detection of clinically significant prostate cancer. BJU Int, 2018. 121: 619.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29232037

217. Gronberg, H., et al. Prostate Cancer Diagnostics Using a Combination of the Stockholm3 Blood Test and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. Eur Urol, 2018. 74: 722.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30001824

218. Ericson, K.J., et al. Prostate cancer detection following diagnosis of atypical small acinar proliferation. Can J Urol, 2017. 24: 8714.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28436357

219. Epstein, J.I., et al. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. J Urol, 2006. 175: 820.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469560

220. Merrimen, J.L., et al. Multifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a significant risk factor for prostatic adenocarcinoma. J Urol, 2009. 182: 485.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19524976

221. Kronz, J.D., et al. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia with adjacent small atypical glands on prostate biopsy. Hum Pathol, 2001. 32: 389.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11331955

222. Guo, C.C., et al. Intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy: Histologic features and clinical significance. Mod Pathol, 2006. 19: 1528.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16980940

223. Partin, A.W., et al. Clinical validation of an epigenetic assay to predict negative histopathological results in repeat prostate biopsies. J Urol, 2014. 192: 1081.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24747657

224. Moore, C.K., et al. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. J Urol, 2005. 173: 70.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592031

225. Walz, J., et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. Eur Urol, 2006. 50: 498.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16631303

226. Moran, B.J., et al. Re-biopsy of the prostate using a stereotactic transperineal technique. J Urol, 2006. 176: 1376.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16952636

227. Donovan, J., et al. Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) feasibility study. Health Technol Assess, 2003. 7: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12709289

228. Eichler, K., et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. J Urol, 2006. 175: 1605.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16600713

229. Shariat, S.F., et al. Using biopsy to detect prostate cancer. Rev Urol, 2008. 10: 262.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19145270

230. Wegelin, O., et al. Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique? Eur Urol, 2017. 71: 517.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27568655

231. Hamid, S., et al. The SmartTarget Biopsy Trial: A Prospective, Within-person Randomised, Blinded Trial Comparing the Accuracy of Visual-registration and Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Image-fusion Targeted Biopsies for Prostate Cancer Risk Stratification. Eur Urol, 2019. 75: 733.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30527787

232. Simmons, L.A.M., et al. Accuracy of Transperineal Targeted Prostate Biopsies, Visual Estimation and Image Fusion in Men Needing Repeat Biopsy in the PICTURE Trial. J Urol, 2018. 200: 1227.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30017964

233. Wegelin, O., et al. The FUTURE Trial: A Multicenter Randomised Controlled Trial on Target Biopsy Techniques Based on Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer in Patients with Prior Negative Biopsies. Eur Urol, 2019. 75: 582.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30522912130
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020

234. Aron, M., et al. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. BJU Int, 2000. 85: 682.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10759665

235. Elshal, A.M., et al. Chemoprophylaxis during transrectal prostate needle biopsy: critical analysis through randomized clinical trial. World J Urol, 2018. 36: 1845.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29736609

236. Cuevas, O., et al. Significant ecological impact on the progression of fluoroquinolone resistance in Escherichia coli with increased community use of moxifloxacin, levofloxacin and amoxicillin/ clavulanic acid. J Antimicrob Chemother, 2011. 66: 664.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21172788

237. Loeb, S., et al. Complications after prostate biopsy: data from SEER-Medicare. J Urol, 2011. 186: 1830.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21944136

238. Johansen, T.E.B., et al. Antibiotic resistance, hospitalizations, and mortality related to prostate biopsy: first report from the Norwegian Patient Registry. World J Urol, 2019.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31183524

239. Pepe, P., et al. Morbidity after transperineal prostate biopsy in 3000 patients undergoing 12 vs 18 vs more than 24 needle cores. Urology, 2013. 81: 1142.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23726443

240. Pepdjonovic, L., et al. Zero hospital admissions for infection after 577 transperineal prostate biopsies using single-dose cephazolin prophylaxis. World J Urol, 2017. 35: 1199.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27987032

241. Xiang, J., et al. Transperineal versus transrectal prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. World J Surg Oncol, 2019. 17: 31.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30760274

242. von Knobloch, R., et al. Bilateral fine-needle administered local anaesthetic nerve block for pain control during TRUS-guided multi-core prostate biopsy: a prospective randomised trial. Eur Urol, 2002. 41: 508.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074792

243. Adamakis, I., et al. Pain during transrectal ultrasonography guided prostate biopsy: a randomized prospective trial comparing periprostatic infiltration with lidocaine with the intrarectal instillation of lidocaine-prilocain cream. World J Urol, 2004. 22: 281.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14689224

244. Bass, E.J., et al. Magnetic resonance imaging targeted transperineal prostate biopsy: a local anaesthetic approach. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2017. 20: 311.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28485391

245. Iremashvili, V.V., et al. Periprostatic local anesthesia with pudendal block for transperineal ultrasound-guided prostate biopsy: a randomized trial. Urology, 2010. 75: 1023.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20080288

246. Meyer, A.R., et al. Initial Experience Performing In-office Ultrasound-guided Transperineal Prostate Biopsy Under Local Anesthesia Using the PrecisionPoint Transperineal Access System. Urology, 2018. 115: 8.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29409845

247. Kum, F., et al. Initial outcomes of local anaesthetic freehand transperineal prostate biopsies in the outpatient setting. BJU Int, 2018.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30431694

248. NCCN Clinical practice Guidelines in OncologyTM: Prostate Cancer Early Detection, Version 2. 2015.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines

249. Loeb, S., et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. Eur Urol, 2013. 64: 876.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23787356

250. Giannarini, G., et al. Continuing or discontinuing low-dose aspirin before transrectal prostate biopsy: results of a prospective randomized trial. Urology, 2007. 70: 501.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17688919

251. Garcia C, et al. Does transperineal prostate biopsy reduce complications compared with transrectal biopsy? a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. 2016. 195:4 SUPPL. 1 p. e328.
https://www.jurology.com/article/S0022-5347(16)03167-0/pdf

252. Linzer, D.G., et al. Seminal vesicle biopsy: accuracy and implications for staging of prostate cancer. Urology, 1996. 48: 757.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911521
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020 131

253. Pelzer, A.E., et al. Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the tyrol screening project. Eur Urol, 2005. 48: 916.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16126324

254. Iczkowski, K.A., et al. Needle core length in sextant biopsy influences prostate cancer detection rate. Urology, 2002. 59: 698.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992843

255. Van der Kwast, T., et al. Guidelines on processing and reporting of prostate biopsies: the 2013 update of the pathology committee of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). Virchows Arch, 2013. 463: 367.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23918245

256. Rogatsch, H., et al. Diagnostic effect of an improved preembedding method of prostate needle biopsy specimens. Hum Pathol, 2000. 31: 1102.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11014578

257. Novis, D.A., et al. Diagnostic uncertainty expressed in prostate needle biopsies. A College of American Pathologists Q-probes Study of 15,753 prostate needle biopsies in 332 institutions. Arch Pathol Lab Med, 1999. 123: 687.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10420224

258. Iczkowski, K.A. Current prostate biopsy interpretation: criteria for cancer, atypical small acinar proliferation, high-grade prostatic intraepithelial neoplasia, and use of immunostains. Arch Pathol Lab Med, 2006. 130: 835.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16740037

259. Reyes, A.O., et al. Diagnostic effect of complete histologic sampling of prostate needle biopsy specimens. Am J Clin Pathol, 1998. 109: 416.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9535395

260. Sauter, G., et al. Clinical Utility of Quantitative Gleason Grading in Prostate Biopsies and Prostatectomy Specimens. Eur Urol, 2016. 69: 592.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26542947

261. Cole, A.I., et al. Prognostic Value of Percent Gleason Grade 4 at Prostate Biopsy in Predicting Prostatectomy Pathology and Recurrence. J Urol, 2016. 196: 405.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26920466

262. Kweldam, C.F., et al. Disease-specific survival of patients with invasive cribriform and intraductal prostate cancer at diagnostic biopsy. Mod Pathol, 2016. 29: 630.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26939875

263. Saeter, T., et al. Intraductal Carcinoma of the Prostate on Diagnostic Needle Biopsy Predicts Prostate Cancer Mortality: A Population-Based Study. Prostate, 2017. 77: 859.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28240424

264. Sebo, T.J., et al. Predicting prostate carcinoma volume and stage at radical prostatectomy by assessing needle biopsy specimens for percent surface area and cores positive for carcinoma, perineural invasion, Gleason score, DNA ploidy and proliferation, and preoperative serum prostate specific antigen: a report of 454 cases. Cancer, 2001. 91: 2196.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11391602

265. Grossklaus, D.J., et al. Percent of cancer in the biopsy set predicts pathological findings after prostatectomy. J Urol, 2002. 167: 2032.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11956432

266. Freedland, S.J., et al. Preoperative model for predicting prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy using percent of biopsy tissue with cancer, biopsy Gleason grade and serum prostate specific antigen. J Urol, 2004. 171: 2215.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126788

267. Brimo, F., et al. Prognostic value of various morphometric measurements of tumour extent in prostate needle core tissue. Histopathology, 2008. 53: 177.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18752501

268. Bangma, C.H., et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer. Crit Rev Oncol Hematol, 2013. 85: 295.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22878262

269. Eggener, S.E., et al. Molecular Biomarkers in Localized Prostate Cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol, 2019: JCO1902768.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31829902

270. Sehdev, A.E., et al. Comparative analysis of sampling methods for grossing radical prostatectomy specimens performed for nonpalpable (stage T1c) prostatic adenocarcinoma. Hum Pathol, 2001. 32: 494.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11381367132
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020

271. Ruijter, E.T., et al. Rapid microwave-stimulated fixation of entire prostatectomy specimens. Biomed- II MPC Study Group. J Pathol, 1997. 183: 369.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9422995

272. Chan, N.G., et al. Pathological reporting of colorectal cancer specimens: a retrospective survey in an academic Canadian pathology department. Can J Surg, 2008. 51: 284.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18815652

273. Partin, A.W., et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. Urology, 2001. 58: 843.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11744442

274. Harnden, P., et al. Should the Gleason grading system for prostate cancer be modified to account for high-grade tertiary components? A systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol, 2007. 8: 411.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17466898

275. Magi-Galluzzi, C., et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 3: extraprostatic extension, lymphovascular invasion and locally advanced disease. Mod Pathol, 2011. 24: 26.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20802467

276. Epstein, J.I., et al. Influence of capsular penetration on progression following radical prostatectomy: a study of 196 cases with long-term followup. J Urol, 1993. 150: 135.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7685422

277. Marks, R.A., et al. The relationship between the extent of surgical margin positivity and prostate specific antigen recurrence in radical prostatectomy specimens. Hum Pathol, 2007. 38: 1207.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17490720

278. Sung, M.T., et al. Radial distance of extraprostatic extension measured by ocular micrometer is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence: A new proposal for the substaging of pT3a prostate cancer. Am J Surg Pathol, 2007. 31: 311.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17255778

279. Aydin, H., et al. Positive proximal (bladder neck) margin at radical prostatectomy confers greater risk of biochemical progression. Urology, 2004. 64: 551.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15351591

280. Ploussard, G., et al. The prognostic significance of bladder neck invasion in prostate cancer: is microscopic involvement truly a T4 disease? BJU Int, 2010. 105: 776.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19863529

281. Hoedemaeker, R.F., et al. Staging prostate cancer. Microsc Res Tech, 2000. 51: 423.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11074612

282. Stamey, T.A., et al. Prostate cancer is highly predictable: a prognostic equation based on all morphological variables in radical prostatectomy specimens. J Urol, 2000. 163: 1155.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737486

283. Epstein, J.I., et al. Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. Scand J Urol Nephrol Suppl, 2005: 34.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16019758

284. Kikuchi, E., et al. Is tumor volume an independent prognostic factor in clinically localized prostate cancer? J Urol, 2004. 172: 508.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247716

285. van Oort, I.M., et al. Maximum tumor diameter is not an independent prognostic factor in high-risk localized prostate cancer. World J Urol, 2008. 26: 237.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18265988

286. van der Kwast, T.H., et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 2: T2 substaging and prostate cancer volume. Mod Pathol, 2011. 24: 16.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818340

287. Evans, A.J., et al. Interobserver variability between expert urologic pathologists for extraprostatic extension and surgical margin status in radical prostatectomy specimens. Am J Surg Pathol, 2008. 32: 1503.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18708939

288. Chuang, A.Y., et al. Positive surgical margins in areas of capsular incision in otherwise organconfined disease at radical prostatectomy: histologic features and pitfalls. Am J Surg Pathol, 2008. 32: 1201.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18580493
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020 133

289. Sammon, J.D., et al. Risk factors for biochemical recurrence following radical perineal prostatectomy in a large contemporary series: a detailed assessment of margin extent and location. Urol Oncol, 2013. 31: 1470.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22534086

290. Smith, J.A., Jr., et al. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. J Urol, 1997. 157: 902.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9072596

291. Mitterberger, M., et al. The value of three-dimensional transrectal ultrasonography in staging prostate cancer. BJU Int, 2007. 100: 47.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17433033

292. Sauvain, J.L., et al. Value of power doppler and 3D vascular sonography as a method for diagnosis and staging of prostate cancer. Eur Urol, 2003. 44: 21.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12814671

293. de Rooij, M., et al. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. Eur Urol, 2016. 70: 233.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26215604

294. Jager, G.J., et al. Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology. AJR Am J Roentgenol, 1996. 166: 845.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8610561

295. Cornud, F., et al. Extraprostatic spread of clinically localized prostate cancer: factors predictive of pT3 tumor and of positive endorectal MR imaging examination results. Radiology, 2002. 224: 203.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12091684

296. Heijmink, S.W., et al. Prostate cancer: body-array versus endorectal coil MR imaging at 3 T--comparison of image quality, localization, and staging performance. Radiology, 2007. 244: 184.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17495178

297. Futterer, J.J., et al. Staging prostate cancer with dynamic contrast-enhanced endorectal MR imaging prior to radical prostatectomy: experienced versus less experienced readers. Radiology, 2005. 237: 541.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16244263

298. Wang, L., et al. Prostate cancer: incremental value of endorectal MR imaging findings for prediction of extracapsular extension. Radiology, 2004. 232: 133.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15166321

299. Poulakis, V., et al. Preoperative neural network using combined magnetic resonance imaging variables, prostate specific antigen and Gleason score to predict prostate cancer stage. J Urol, 2004. 172: 1306.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371829

300. Schieda, N., et al. MRI assessment of pathological stage and surgical margins in anterior prostate cancer (APC) using subjective and quantitative analysis. J Magn Reson Imaging, 2017. 45: 1296.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27726247

301. Lim, C., et al. Evaluation of apparent diffusion coefficient and MR volumetry as independent associative factors for extra-prostatic extension (EPE) in prostatic carcinoma. J Magn Reson Imaging, 2016. 43: 726.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26303719

302. Baco, E., et al. Predictive value of magnetic resonance imaging determined tumor contact length for extracapsular extension of prostate cancer. J Urol, 2015. 193: 466.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25150643

303. Raskolnikov, D., et al. The Role of Magnetic Resonance Image Guided Prostate Biopsy in Stratifying Men for Risk of Extracapsular Extension at Radical Prostatectomy. J Urol, 2015. 194: 105.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25623751

304. D'Amico, A.V., et al. Endorectal magnetic resonance imaging as a predictor of biochemical outcome after radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer. J Urol, 2000. 164: 759.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10953141

305. Engelbrecht, M.R., et al. Patient selection for magnetic resonance imaging of prostate cancer. Eur Urol, 2001. 40: 300.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11684846

306. Abuzallouf, S., et al. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. J Urol, 2004. 171: 2122.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126770

307. Kiss, B., et al. Current Status of Lymph Node Imaging in Bladder and Prostate Cancer. Urology, 2016. 96: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26966038134
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020

308. Harisinghani, M.G., et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. N Engl J Med, 2003. 348: 2491.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12815134

309. Hovels, A.M., et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. Clin Radiol, 2008. 63: 387.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18325358

310. Gabriele, D., et al. Is there still a role for computed tomography and bone scintigraphy in prostate cancer staging? An analysis from the EUREKA-1 database. World J Urol, 2016. 34: 517.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26276152

311. Flanigan, R.C., et al. Limited efficacy of preoperative computed tomographic scanning for the evaluation of lymph node metastasis in patients before radical prostatectomy. Urology, 1996. 48: 428.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8804497

312. Tiguert, R., et al. Lymph node size does not correlate with the presence of prostate cancer metastasis. Urology, 1999. 53: 367.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9933056

313. Spevack, L., et al. Predicting the patient at low risk for lymph node metastasis with localized prostate cancer: an analysis of four statistical models. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996. 34: 543.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8621276

314. Thoeny, H.C., et al. Metastases in normal-sized pelvic lymph nodes: detection with diffusionweighted MR imaging. Radiology, 2014. 273: 125.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24893049

315. von Eyben, F.E., et al. Meta-analysis of (11)C-choline and (18)F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. Nucl Med Commun, 2014. 35: 221.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24240194

316. Van den Bergh, L., et al. Final analysis of a prospective trial on functional imaging for nodal staging in patients with prostate cancer at high risk for lymph node involvement. Urol Oncol, 2015. 33: 109 e23.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25655681

317. Schiavina, R., et al. Preoperative Staging With (11)C-Choline PET/CT Is Adequately Accurate in Patients With Very High-Risk Prostate Cancer. Clin Genitourin Cancer, 2018. 16: 305.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29859737

318. Pinaquy, J.B., et al. Comparative effectiveness of [(18) F]-fluorocholine PET-CT and pelvic MRI with diffusion-weighted imaging for staging in patients with high-risk prostate cancer. Prostate, 2015. 75: 323.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25393215

319. Heck, M.M., et al. Prospective comparison of computed tomography, diffusion-weighted magnetic resonance imaging and [11C] choline positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014. 41: 694.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24297503

320. Budiharto, T., et al. Prospective evaluation of 11C-choline positron emission tomography/computed tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the nodal staging of prostate cancer with a high risk of lymph node metastases. Eur Urol, 2011. 60: 125.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21292388

321. Maurer, T., et al. Current use of PSMA-PET in prostate cancer management. Nat Rev Urol, 2016. 13: 226.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26902337

322. Dias, A.H., et al. Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT: Uptake in Lymph Nodes With Active Sarcoidosis. Clin Nucl Med, 2017. 42: e175.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28045734

323. Froehner, M., et al. PSMA-PET/CT-Positive Paget Disease in a Patient with Newly Diagnosed Prostate Cancer: Imaging and Bone Biopsy Findings. Case Rep Urol, 2017. 2017: 1654231.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28396816

324. Jochumsen, M.R., et al. Benign Traumatic Rib Fracture: A Potential Pitfall on 68Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT for Prostate Cancer. Clin Nucl Med, 2018. 43: 38.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29076907

325. Perera, M., et al. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer-Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol, 2019.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27363387
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020 135

326. van Kalmthout, L.W.M., et al. Prospective Validation of Gallium-68 Prostate Specific Membrane Antigen-Positron Emission Tomography/Computerized Tomography in Primary Staging of Patients with Prostate Cancer. J Urol, 2019.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31487220

327. Uprimny, C., et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT in primary staging of prostate cancer: PSA and Gleason score predict the intensity of tracer accumulation in the primary tumour. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017. 44: 941.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28138747

328. Wu, H., et al. Diagnostic Performance of 68Gallium Labelled Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging for Staging the Prostate Cancer with Intermediate or High Risk Prior to Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. World J Mens Health, 2019.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31081294

329. Tulsyan, S., et al. Comparison of 68Ga-PSMA PET/CT and multiparametric MRI for staging of high-risk prostate cancer68Ga-PSMA PET and MRI in prostate cancer. Nucl Med Commun, 2017. 38: 1094.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28957842

330. Shen, G., et al. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. Skeletal Radiol, 2014. 43: 1503.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24841276

331. Briganti, A., et al. When to perform bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer: external validation of the currently available guidelines and proposal of a novel risk stratification tool. Eur Urol, 2010. 57: 551.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20034730

332. O'Sullivan, J.M., et al. Broadening the criteria for avoiding staging bone scans in prostate cancer: a retrospective study of patients at the Royal Marsden Hospital. BJU Int, 2003. 92: 685.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14616446

333. Ayyathurai, R., et al. A study on staging bone scans in newly diagnosed prostate cancer. Urol Int, 2006. 76: 209.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16601380

334. Tateishi, U., et al. A meta-analysis of (18)F-Fluoride positron emission tomography for assessment of metastatic bone tumor. Ann Nucl Med, 2010. 24: 523.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20559896

335. Evangelista, L., et al. Diagnostic imaging to detect and evaluate response to therapy in bone metastases from prostate cancer: current modalities and new horizons. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016. 43: 1546.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26956538

336. Zacho, H.D., et al. No Added Value of (18)F-Sodium Fluoride PET/CT for the Detection of Bone Metastases in Patients with Newly Diagnosed Prostate Cancer with Normal Bone Scintigraphy. J Nucl Med, 2019. 60: 1713.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31147402

337. Brogsitter, C., et al. 18F-Choline, 11C-choline and 11C-acetate PET/CT: comparative analysis for imaging prostate cancer patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2013. 40 Suppl 1: S18.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23579863

338. Picchio, M., et al. [11C]Choline PET/CT detection of bone metastases in patients with PSA progression after primary treatment for prostate cancer: comparison with bone scintigraphy. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012. 39: 13.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21932120

339. Gutzeit, A., et al. Comparison of diffusion-weighted whole body MRI and skeletal scintigraphy for the detection of bone metastases in patients with prostate or breast carcinoma. Skeletal Radiol, 2010. 39: 333.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20205350

340. Lecouvet, F.E., et al. Can whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging replace Tc 99m bone scanning and computed tomography for single-step detection of metastases in patients with high-risk prostate cancer? Eur Urol, 2012. 62: 68.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22366187

341. Pasoglou, V., et al. One-step TNM staging of high-risk prostate cancer using magnetic resonance imaging (MRI): toward an upfront simplified "all-in-one" imaging approach? Prostate, 2014. 74: 469.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24375774136
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020

342. Corfield, J., et al. (68)Ga-prostate specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography (PET) for primary staging of high-risk prostate cancer: a systematic review. World J Urol, 2018. 36: 519.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29344682

343. Roach, P.J., et al. The Impact of (68)Ga-PSMA PET/CT on Management Intent in Prostate Cancer: Results of an Australian Prospective Multicenter Study. J Nucl Med, 2018. 59: 82.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28646014

344. Yaxley, J.W., et al. Risk of metastatic disease on (68) gallium-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography scan for primary staging of 1253 men at the diagnosis of prostate cancer. BJU Int, 2019. 124: 401.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31141284

345. Hicks, R.J., et al. Seduction by Sensitivity: Reality, Illusion, or Delusion? The Challenge of Assessing Outcomes after PSMA Imaging Selection of Patients for Treatment. J Nucl Med, 2017. 58: 1969.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28935839

346. Hofman, M.S., et al. A prospective randomized multicentre study of the impact of gallium-68 prostate-specific membrane antigen (PSMA) PET/CT imaging for staging high-risk prostate cancer prior to curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA study): clinical trial protocol. BJU Int, 2018. 122: 783.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29726071

347. Smith, B.D., et al. Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. J Clin Oncol, 2009. 27: 2758.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19403886

348. Arnold, M., et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. Eur J Cancer, 2015. 51: 1164.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24120180

349. Liu, D., et al. Active surveillance versus surgery for low risk prostate cancer: a clinical decision analysis. J Urol, 2012. 187: 1241.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22335873

350. Bill-Axelson, A., et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med, 2014. 370: 932.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24597866

351. Kupelian, P.A., et al. Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy. J Clin Oncol, 2002. 20: 3376.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177097

352. Bubolz, T., et al. Treatments for prostate cancer in older men: 1984-1997. Urology, 2001. 58: 977.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11744472

353. Houterman, S., et al. Impact of comorbidity on treatment and prognosis of prostate cancer patients: a population-based study. Crit Rev Oncol Hematol, 2006. 58: 60.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16213153

354. Ries L.A.G., et al. eds. SEER cancer Statistics Review, 1975-2005. 2008.
https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2005/

355. Scosyrev, E., et al. Prostate cancer in the elderly: frequency of advanced disease at presentation and disease-specific mortality. Cancer, 2012. 118: 3062.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22006014

356. Richstone, L., et al. Radical prostatectomy in men aged >or=70 years: effect of age on upgrading, upstaging, and the accuracy of a preoperative nomogram. BJU Int, 2008. 101: 541.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18257855

357. Sun, L., et al. Men older than 70 years have higher risk prostate cancer and poorer survival in the early and late prostate specific antigen eras. J Urol, 2009. 182: 2242.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19758616

358. Hamilton, A.S., et al. Trends in the treatment of localized prostate cancer using supplemented cancer registry data. BJU Int, 2011. 107: 576.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20735387

359. Studenski, S., et al. Gait speed and survival in older adults. JAMA, 2011. 305: 50.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21205966

360. Boyle, H.J., et al. Updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology on prostate cancer management in older patients. Eur J Cancer, 2019. 116:116.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31195356
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020 137

361. Bellera, C.A., et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. Ann Oncol, 2012. 23: 2166.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22250183

362. Albertsen, P.C., et al. Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. J Clin Oncol, 2011. 29: 1335.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21357791

363. Tewari, A., et al. Long-term survival probability in men with clinically localized prostate cancer: a case-control, propensity modeling study stratified by race, age, treatment and comorbidities. J Urol, 2004. 171: 1513.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15017210

364. Parmelee, P.A., et al. Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population. J Am Geriatr Soc, 1995. 43: 130.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7836636

365. Groome, P.A., et al. Assessing the impact of comorbid illnesses on death within 10 years in prostate cancer treatment candidates. Cancer, 2011. 117: 3943.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21858801

366. Charlson, M.E., et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis, 1987. 40: 373.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3558716

367. Blanc-Bisson, C., et al. Undernutrition in elderly patients with cancer: target for diagnosis and intervention. Crit Rev Oncol Hematol, 2008. 67: 243.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18554922

368. Sachs, G.A., et al. Cognitive impairment: an independent predictor of excess mortality: a cohort study. Ann Intern Med, 2011. 155: 300.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21893623

369. Robinson, T.N., et al. Preoperative cognitive dysfunction is related to adverse postoperative outcomes in the elderly. J Am Coll Surg, 2012. 215: 12.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22626912

370. Borson, S., et al. The Mini-Cog as a screen for dementia: validation in a population-based sample. J Am Geriatr Soc, 2003. 51: 1451.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14511167

371. Oken, M.M., et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol, 1982. 5: 649.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7165009

372. Katz, S., et al. Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychological function. JAMA, 1963. 185: 914.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14044222

373. Lawton, M.P., et al. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist, 1969. 9: 179.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5349366

374. Stineman, M.G., et al. All-cause 1-, 5-, and 10-year mortality in elderly people according to activities of daily living stage. J Am Geriatr Soc, 2012. 60: 485.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22352414

375. Soubeyran, P., et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. PLoS One, 2014. 9: e115060.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25503576

376. Chodak, G.W., et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. N Engl J Med, 1994. 330: 242.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8272085

377. Sandblom, G., et al. Long-term survival in a Swedish population-based cohort of men with prostate cancer. Urology, 2000. 56: 442.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10962312

378. Johansson, J.E., et al. Natural history of localised prostatic cancer. A population-based study in 223 untreated patients. Lancet, 1989. 1: 799.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2564901

379. Bill-Axelson, A., et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med, 2005. 352: 1977.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15888698138
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020

380. Adolfsson, J., et al. The 20-Yr outcome in patients with well- or moderately differentiated clinically localized prostate cancer diagnosed in the pre-PSA era: the prognostic value of tumour ploidy and comorbidity. Eur Urol, 2007. 52: 1028.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17467883

381. Jonsson, E., et al. Adenocarcinoma of the prostate in Iceland: a population-based study of stage, Gleason grade, treatment and long-term survival in males diagnosed between 1983 and 1987. Scand J Urol Nephrol, 2006. 40: 265.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16916765

382. Lu-Yao, G.L., et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. Jama, 2009. 302: 1202.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19755699

383. 383. Hayes, J.H., et al. Observation versus initial treatment for men with localized, low-risk prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. Ann Intern Med, 2013. 158: 853.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23778902

384. Albertsen, P.C. Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. Curr Opin Urol, 2015. 25: 232.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25692723

385. Bruinsma, S.M., et al. Expert consensus document: Semantics in active surveillance for men with localized prostate cancer - results of a modified Delphi consensus procedure. Nat Rev Urol, 2017. 14: 312.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28290462

386. Hamdy, F.C., et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. N Engl J Med, 2016. 375: 1415.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27626136

387. Thomsen, F.B., et al. Active surveillance for clinically localized prostate cancer--a systematic review. J Surg Oncol, 2014. 109: 830.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24610744

388. Tosoian, J.J., et al. Intermediate and Longer-Term Outcomes From a Prospective Active-Surveillance Program for Favorable-Risk Prostate Cancer. J Clin Oncol, 2015. 33: 3379.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26324359

389. van As, N.J., et al. Predicting the probability of deferred radical treatment for localised prostate cancer managed by active surveillance. Eur Urol, 2008. 54: 1297.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18342430

390. Carter, H.B., et al. Expectant management of prostate cancer with curative intent: an update of the Johns Hopkins experience. J Urol, 2007. 178: 2359.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17936806

391. Adamy, A., et al. Role of prostate specific antigen and immediate confirmatory biopsy in predicting progression during active surveillance for low risk prostate cancer. J Urol, 2011. 185: 477.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21167529

392. Soloway, M.S., et al. Careful selection and close monitoring of low-risk prostate cancer patients on active surveillance minimizes the need for treatment. Eur Urol, 2010. 58: 831.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20800964

393. Roemeling, S., et al. Active surveillance for prostate cancers detected in three subsequent rounds of a screening trial: characteristics, PSA doubling times, and outcome. Eur Urol, 2007. 51: 1244.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17161520

394. Khatami, A., et al. PSA doubling time predicts the outcome after active surveillance in screeningdetected prostate cancer: results from the European randomized study of screening for prostate cancer, Sweden section. Int J Cancer, 2007. 120: 170.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17013897

395. Klotz, L., et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. J Clin Oncol, 2015. 33: 272.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25512465

396. 396. Wilt, T.J., et al. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. N Engl J Med, 2017. 377: 132.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28700844

397. Steineck, G., et al. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. N Engl J Med, 2002. 347: 790.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12226149

398. Adolfsson, J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. BJU Int, 2008. 102: 10.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18422774
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020 139

399. Hatzinger, M., et al. [The history of prostate cancer from the beginning to DaVinci]. Aktuelle Urol, 2012. 43: 228.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23035261

400. Bill-Axelson, A., et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer - 29-Year Follow-up. N Engl J Med, 2018. 379: 2319.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30575473

401. Kretschmer, A., et al. Perioperative patient education improves long-term satisfaction rates of lowrisk prostate cancer patients after radical prostatectomy. World J Urol, 2017. 35: 1205.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28093628

402. Gyomber, D., et al. Improving informed consent for patients undergoing radical prostatectomy using multimedia techniques: a prospective randomized crossover study. BJU Int, 2010. 106: 1152.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20346048

403. Huber, J., et al. Multimedia support for improving preoperative patient education: a randomized controlled trial using the example of radical prostatectomy. Ann Surg Oncol, 2013. 20: 15.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22851045

404. Wake, N., et al. Patient-specific 3D printed and augmented reality kidney and prostate cancer models: impact on patient education. 3D Print Med, 2019. 5: 4.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30783869

405. De Nunzio, C., et al. The EORTC quality of life questionnaire predicts early and long-term incontinence in patients treated with robotic assisted radical prostatectomy: Analysis of a large single center cohort. Urol Oncol, 2019. 37: 1006.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31326315

406. Chang, J.I., et al. Preoperative Pelvic Floor Muscle Exercise and Postprostatectomy Incontinence: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol, 2016. 69: 460.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26610857

407. Walsh, P.C., et al. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. J Urol, 1982. 128: 492.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7120554

408. Schuessler, W.W., et al. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. Urology, 1997. 50: 854.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9426713

409. Binder, J., et al. [Robot-assisted laparoscopy in urology. Radical prostatectomy and reconstructive retroperitoneal interventions]. Urologe A, 2002. 41: 144.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11993092

410. Yaxley, J.W., et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. Lancet, 2016. 388: 1057.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27474375

411. Coughlin, G.D., et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. Lancet Oncol, 2018. 19: 1051.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30017351

412. Albertsen, P.C., et al. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. Jama, 1998. 280: 975.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9749479

413. Albertsen, P.C., et al. Statistical considerations when assessing outcomes following treatment for prostate cancer. J Urol, 1999. 162: 439.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10411053

414. Iversen, P., et al. Bicalutamide (150 mg) versus placebo as immediate therapy alone or as adjuvant to therapy with curative intent for early nonmetastatic prostate cancer: 5.3-year median followup from the Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 6. J Urol, 2004. 172: 1871.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540741

415. Jacobs, B.L., et al. Use of advanced treatment technologies among men at low risk of dying from prostate cancer. Jama, 2013. 309: 2587.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23800935

416. Ramsay, C., et al. Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer. Health Technol Assess, 2012. 16: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23127367140
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020

417. Allan, C., et al. Laparoscopic versus Robotic-Assisted Radical Prostatectomy for the Treatment of Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. Urol Int, 2016. 96: 373.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26201500

418. Ilic, D., et al. Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2017. 9: CD009625.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28895658

419. Begg, C.B., et al. Variations in morbidity after radical prostatectomy. N Engl J Med, 2002. 346: 1138.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11948274

420. Gershman, B., et al. Redefining and Contextualizing the Hospital Volume-Outcome Relationship for Robot-Assisted Radical Prostatectomy: Implications for Centralization of Care. J Urol, 2017. 198: 92.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28153509

421. Galfano, A., et al. A new anatomic approach for robot-assisted laparoscopic prostatectomy: a feasibility study for completely intrafascial surgery. Eur Urol, 2010. 58: 457.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20566236

422. Dalela, D., et al. A Pragmatic Randomized Controlled Trial Examining the Impact of the Retzius-sparing Approach on Early Urinary Continence Recovery After Robot-assisted Radical Prostatectomy. Eur Urol, 2017. 72: 677.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28483330

423. Asimakopoulos, A.D., et al. Retzius-sparing versus standard robot-assisted radical prostatectomy: a prospective randomized comparison on immediate continence rates. Surg Endosc, 2019. 33: 2187.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30426256

424. Stonier, T., et al. Retzius-sparing robot-assisted radical prostatectomy (RS-RARP) vs standard RARP: it's time for critical appraisal. BJU Int, 2019. 123: 5.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29959814

425. Fossati, N., et al. The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. Eur Urol, 2017. 72: 84.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28126351

426. 426. Cimino, S., et al. Comparison between Briganti, Partin and MSKCC tools in predicting positive lymph nodes in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Scand J Urol, 2017. 51: 345.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28644701

427. Briganti, A., et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. Eur Urol, 2012. 61: 480.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22078338

428. Gandaglia, G., et al. Development and Internal Validation of a Novel Model to Identify the Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer. Eur Urol, 2017. 72: 632.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28412062

429. Roach, M., 3rd, et al. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1994. 28: 33.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7505775

430. Abdollah, F., et al. Indications for pelvic nodal treatment in prostate cancer should change. Validation of the Roach formula in a large extended nodal dissection series. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. 83: 624.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22099031

431. Dell'Oglio, P., et al. External validation of the European association of urology recommendations for pelvic lymph node dissection in patients treated with robot-assisted radical prostatectomy. J Endourol, 2014. 28: 416.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24188052

432. Hinev, A.I., et al. Validation of nomograms predicting lymph node involvement in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection. Urol Int, 2014. 92: 300.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24480972

433. Mattei, A., et al. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. Eur Urol, 2008. 53: 118.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17709171

434. van der Poel, H.G., et al. Sentinel node biopsy for prostate cancer: report from a consensus panel meeting. BJU Int, 2017. 120: 204.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28188689
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020 141

435. Harke, N.N., et al. Fluorescence-supported lymphography and extended pelvic lymph node dissection in robot-assisted radical prostatectomy: a prospective, randomized trial. World J Urol, 2018. 36: 1817.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29767326

436. Wit, E.M.K., et al. Sentinel Node Procedure in Prostate Cancer: A Systematic Review to Assess Diagnostic Accuracy. Eur Urol, 2017. 71: 596.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27639533

437. Weng, W.C., et al. Impact of prostatic anterior fat pads with lymph node staging in prostate cancer. J Cancer, 2018. 9: 3361.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30271497

438. Hosny, M., et al. Can Anterior Prostatic Fat Harbor Prostate Cancer Metastasis? A Prospective Cohort Study. Curr Urol, 2017. 10: 182.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29234260

439. Ball, M.W., et al. Pathological analysis of the prostatic anterior fat pad at radical prostatectomy: insights from a prospective series. BJU Int, 2017. 119: 444.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27611825

440. Kwon, Y.S., et al. Oncologic outcomes in men with metastasis to the prostatic anterior fat pad lymph nodes: a multi-institution international study. BMC Urol, 2015. 15: 79.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26231860

441. Ozkan, B., et al. Role of anterior prostatic fat pad dissection for extended lymphadenectomy in prostate cancer: a non-randomized study of 100 patients. Int Urol Nephrol, 2015. 47: 959.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25899767

442. Kim, I.Y., et al. Detailed analysis of patients with metastasis to the prostatic anterior fat pad lymph nodes: a multi-institutional study. J Urol, 2013. 190: 527.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23485503

443. Hansen, J., et al. Assessment of rates of lymph nodes and lymph node metastases in periprostatic fat pads in a consecutive cohort treated with retropubic radical prostatectomy. Urology, 2012. 80: 877.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22950996

444. Rainwater, L.M., et al. Technical consideration in radical retropubic prostatectomy: blood loss after ligation of dorsal venous complex. J Urol, 1990. 143: 1163.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2342176

445. Woldu, S.L., et al. Outcomes with delayed dorsal vein complex ligation during robotic assisted laparoscopic prostatectomy. Can J Urol, 2013. 20: 7079.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24331354

446. Lei, Y., et al. Athermal division and selective suture ligation of the dorsal vein complex during robotassisted laparoscopic radical prostatectomy: description of technique and outcomes. Eur Urol, 2011. 59: 235.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20863611

447. Wu, S.D., et al. Suture versus staple ligation of the dorsal venous complex during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. BJU Int, 2010. 106: 385.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20067457

448. Walsh, P.C., et al. Radical prostatectomy and cystoprostatectomy with preservation of potency. Results using a new nerve-sparing technique. Br J Urol, 1984. 56: 694.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6534493

449. Walz, J., et al. A Critical Analysis of the Current Knowledge of Surgical Anatomy of the Prostate Related to Optimisation of Cancer Control and Preservation of Continence and Erection in Candidates for Radical Prostatectomy: An Update. Eur Urol, 2016. 70: 301.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26850969

450. Michl, U., et al. Nerve-sparing Surgery Technique, Not the Preservation of the Neurovascular Bundles, Leads to Improved Long-term Continence Rates After Radical Prostatectomy. Eur Urol, 2016. 69: 584.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26277303

451. Avulova, S., et al. The Effect of Nerve Sparing Status on Sexual and Urinary Function: 3-Year Results from the CEASAR Study. J Urol, 2018. 199: 1202.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29253578

452. Stolzenburg, J.U., et al. A comparison of outcomes for interfascial and intrafascial nerve-sparing radical prostatectomy. Urology, 2010. 76: 743.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20573384142
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020

453. Steineck, G., et al. Degree of preservation of the neurovascular bundles during radical prostatectomy and urinary continence 1 year after surgery. Eur Urol, 2015. 67: 559.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25457018

454. Shikanov, S., et al. Extrafascial versus interfascial nerve-sparing technique for robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: comparison of functional outcomes and positive surgical margins characteristics. Urology, 2009. 74: 611.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616830

455. Tewari, A.K., et al. Anatomical grades of nerve sparing: a risk-stratified approach to neuralhammock sparing during robot-assisted radical prostatectomy (RARP). BJU Int, 2011. 108: 984.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21917101

456. Nielsen, M.E., et al. High anterior release of the levator fascia improves sexual function following open radical retropubic prostatectomy. J Urol, 2008. 180: 2557.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18930504

457. Ko, Y.H., et al. Retrograde versus antegrade nerve sparing during robot-assisted radical prostatectomy: which is better for achieving early functional recovery? Eur Urol, 2013. 63: 169.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23092543

458. Tewari, A.K., et al. Functional outcomes following robotic prostatectomy using athermal, traction free risk-stratified grades of nerve sparing. World J Urol, 2013. 31: 471.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23354288

459. Catalona, W.J., et al. Nerve-sparing radical prostatectomy: evaluation of results after 250 patients. J Urol, 1990. 143: 538.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2304166

460. Neill, M.G., et al. Does intrafascial dissection during nerve-sparing laparoscopic radical prostatectomy compromise cancer control? BJU Int, 2009. 104: 1730.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20063449

461. Ward, J.F., et al. The impact of surgical approach (nerve bundle preservation versus wide local excision) on surgical margins and biochemical recurrence following radical prostatectomy. J Urol, 2004. 172: 1328.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371834

462. Engel, J., et al. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. Eur Urol, 2010. 57: 754.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20106588

463. Beulens, A.J.W., et al. Linking surgical skills to postoperative outcomes: a Delphi study on the robot-assisted radical prostatectomy. J Robot Surg, 2019. 13: 675.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30610535

464. Gilbert, S.M., et al. Functional Outcomes Following Nerve Sparing Prostatectomy Augmented with Seminal Vesicle Sparing Compared to Standard Nerve Sparing Prostatectomy: Results from a Randomized Controlled Trial. J Urol, 2017. 198: 600.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28392393

465. Korman, H.J., et al. Radical prostatectomy: is complete resection of the seminal vesicles really necessary? J Urol, 1996. 156: 1081.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8709312

466. Steiner, M.S., et al. Impact of anatomical radical prostatectomy on urinary continence. J Urol, 1991. 145: 512.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1997701

467. Li, H., et al. The Use of Unidirectional Barbed Suture for Urethrovesical Anastomosis during Robot- Assisted Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. PLoS One, 2015. 10: e0131167.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26135310

468. Kowalewski, K.F., et al. Interrupted versus Continuous Suturing for Vesicourethral Anastomosis During Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol Focus, 2019. 5: 980.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29907547

469. Matsuyama, H., et al. Running suture versus interrupted suture for vesicourethral anastomosis in retropubic radical prostatectomy: a randomized study. Int J Urol, 2015. 22: 271.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25400263

470. Wiatr, T., et al. Single Running Suture versus Single-Knot Running Suture for Vesicourethral Anastomosis in Laparoscopic Radical Prostatectomy: A Prospective Randomised Comparative Study. Urol Int, 2015. 95: 445.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26655169
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020 143

471. Van Velthoven, R.F., et al. Technique for laparoscopic running urethrovesical anastomosis:the single knot method. Urology, 2003. 61: 699.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12670546

472. Vest, S.A. Radical peninеal prostatectomy. Surg Gynecol Obstet, 1940. 70: 935. [No abstract available].

473. Igel, T.C., et al. Comparison of techniques for vesicourethral anastomosis: simple direct versus modified Vest traction sutures. Urology, 1988. 31: 474.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3287741

474. Berlin, J.W., et al. Voiding cystourethrography after radical prostatectomy: normal findings and correlation between contrast extravasation and anastomotic strictures. AJR Am J Roentgenol, 1994. 162: 87.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8273697

475. Levy, J.B., et al. Vesicourethral healing following radical prostatectomy: is it related to surgical approach? Urology, 1994. 44: 888.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7985317

476. Novicki, D.E., et al. Comparison of the modified vest and the direct anastomosis for radical retropubic prostatectomy. Urology, 1997. 49: 732.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9145979

477. Atherton, L., et al. Radical retropubic prostatectomy for carcinoma. J Urol, 1956. 75: 111.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13286806

478. Schoeppler, G.M., et al. The impact of bladder neck mucosal eversion during open radical prostatectomy on bladder neck stricture and urinary extravasation. Int Urol Nephrol, 2012. 44: 1403.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22585294

479. Borboroglu, P.G., et al. Risk factors for vesicourethral anastomotic stricture after radical prostatectomy. Urology, 2000. 56: 96.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10869633

480. Bellangino, M., et al. Systematic Review of Studies Reporting Positive Surgical Margins After Bladder Neck Sparing Radical Prostatectomy. Curr Urol Rep, 2017. 18: 99.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29116405

481. Nyarangi-Dix, J.N., et al. Complete bladder neck preservation promotes long-term postprostatectomy continence without compromising midterm oncological outcome: analysis of a randomised controlled cohort. World J Urol, 2018. 36: 349.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29214353

482. Ma, X., et al. Bladder neck preservation improves time to continence after radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget, 2016. 7: 67463.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27634899

483. Mungovan, S.F., et al. Preoperative Membranous Urethral Length Measurement and Continence Recovery Following Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol, 2017. 71: 368.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27394644

484. Guru, K.A., et al. Is a cystogram necessary after robot-assisted radical prostatectomy? Urol Oncol, 2007. 25: 465.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18047953

485. Tillier, C., et al. Vesico-urethral anastomosis (VUA) evaluation of short- and long-term outcome after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy (RARP): selective cystogram to improve outcome. J Robot Surg, 2017. 11: 441.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28078524

486. Yadav, R., et al. Selective indication for check cystogram before catheter removal following robot assisted radical prostatectomy. Indian J Urol, 2016. 32: 120.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27127354

487. Schoeppler, G.M., et al. Detection of urinary leakage after radical retropubic prostatectomy by contrast enhanced ultrasound - do we still need conventional retrograde cystography? BJU Int, 2010. 106: 1632.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20590540

488. Gratzke, C., et al. Early Catheter Removal after Robot-assisted Radical Prostatectomy: Surgical Technique and Outcomes for the Aalst Technique (ECaRemA Study). Eur Urol, 2016. 69: 917.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26578444

489. James, P., et al. Safe removal of the urethral catheter 2 days following laparoscopic radical prostatectomy. ISRN Oncol, 2012. 2012: 912642.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22957273144
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020

490. Lista, G., et al. Early Catheter Removal After Robot-assisted Radical Prostatectomy: Results from a Prospective Single-institutional Randomized Trial (Ripreca Study). Eur Urol Focus, 2018.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30413390

491. Brassetti, A., et al. Removing the urinary catheter on post-operative day 2 after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: a feasibility study from a single high-volume referral centre. J Robot Surg, 2018. 12: 467.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29177945

492. Tilki, D., et al. The impact of time to catheter removal on short-, intermediate- and long-term urinary continence after radical prostatectomy. World J Urol, 2018. 36: 1247.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29582100

493. Berrondo, C., et al. Antibiotic prophylaxis at the time of catheter removal after radical prostatectomy: A prospective randomized clinical trial. Urol Oncol, 2019. 37: 181 e7.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30558984

494. Martinschek, A., et al. Transurethral versus suprapubic catheter at robot-assisted radical prostatectomy: a prospective randomized trial with 1-year follow-up. World J Urol, 2016. 34: 407.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26337521

495. Harke, N., et al. Postoperative patient comfort in suprapubic drainage versus transurethral catheterization following robot-assisted radical prostatectomy: a prospective randomized clinical trial. World J Urol, 2017. 35: 389.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27334135

496. Krane, L.S., et al. Impact of percutaneous suprapubic tube drainage on patient discomfort after radical prostatectomy. Eur Urol, 2009. 56: 325.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19394131

497. Morgan, M.S., et al. An Assessment of Patient Comfort and Morbidity After Robot-Assisted Radical Prostatectomy with Suprapubic Tube Versus Urethral Catheter Drainage. J Endourol, 2016. 30: 300.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26472083

498. Galfano, A., et al. Pain and discomfort after Retzius-sparing robot-assisted radical prostatectomy: a comparative study between suprapubic cystostomy and urethral catheter as urinary drainage. Minerva Urol Nefrol, 2019. 71: 381.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31144484

499. Prasad, S.M., et al. Early removal of urethral catheter with suprapubic tube drainage versus urethral catheter drainage alone after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. J Urol, 2014. 192: 89.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24440236

500. Afzal, M.Z., et al. Modification of Technique for Suprapubic Catheter Placement After Robotassisted Radical Prostatectomy Reduces Catheter-associated Complications. Urology, 2015. 86: 401.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26189333

501. Porcaro, A.B., et al. Is a Drain Needed After Robotic Radical Prostatectomy With or Without Pelvic Lymph Node Dissection? Results of a Single-Center Randomized Clinical Trial. J Endourol, 2019.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30398382

502. Chenam, A., et al. Prospective randomised non-inferiority trial of pelvic drain placement vs no pelvic drain placement after robot-assisted radical prostatectomy. BJU Int, 2018. 121: 357.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28872774

503. Novara, G., et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. Eur Urol, 2012. 62: 382.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22749851

504. Novara, G., et al. Systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical prostatectomy. Eur Urol, 2012. 62: 431.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22749853

505. Ficarra, V., et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robotassisted radical prostatectomy. Eur Urol, 2012. 62: 418.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22749850

506. Ficarra, V., et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. Eur Urol, 2012. 62: 405.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22749852

507. Maffezzini, M., et al. Evaluation of complications and results in a contemporary series of 300 consecutive radical retropubic prostatectomies with the anatomic approach at a single institution. Urology, 2003. 61: 982.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12736020
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020 145

508. Haglind, E., et al. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. Eur Urol, 2015. 68: 216.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25770484

509. Joshi, N., et al. Impact of posterior musculofascial reconstruction on early continence after robotassisted laparoscopic radical prostatectomy: results of a prospective parallel group trial. Eur Urol, 2010. 58: 84.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20362386

510. Sutherland, D.E., et al. Posterior rhabdosphincter reconstruction during robotic assisted radical prostatectomy: results from a phase II randomized clinical trial. J Urol, 2011. 185: 1262.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21334025

511. Jeong, C.W., et al. Effects of new 1-step posterior reconstruction method on recovery of continence after robot-assisted laparoscopic prostatectomy: results of a prospective, single-blind, parallel group, randomized, controlled trial. J Urol, 2015. 193: 935.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25315960

512. Menon, M., et al. Assessment of early continence after reconstruction of the periprostatic tissues in patients undergoing computer assisted (robotic) prostatectomy: results of a 2 group parallel randomized controlled trial. J Urol, 2008. 180: 1018.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18639300

513. Stolzenburg, J.U., et al. Influence of bladder neck suspension stitches on early continence after radical prostatectomy: a prospective randomized study of 180 patients. Asian J Androl, 2011. 13: 806.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21909121

514. Hurtes, X., et al. Anterior suspension combined with posterior reconstruction during robot-assisted laparoscopic prostatectomy improves early return of urinary continence: a prospective randomized multicentre trial. BJU Int, 2012. 110: 875.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22260307

515. Student, V., Jr., et al. Advanced Reconstruction of Vesicourethral Support (ARVUS) during Robotassisted Radical Prostatectomy: One-year Functional Outcomes in a Two-group Randomised Controlled Trial. Eur Urol, 2017. 71: 822.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27283216

516. Noguchi, M., et al. A randomized clinical trial of suspension technique for improving early recovery of urinary continence after radical retropubic prostatectomy. BJU Int, 2008. 102: 958.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18485031

517. Tikkinen, K.A.O., et al. EAU Guidelines on Thromboprophylaxis in Urological Surgery. Edn. presented at the EAU Annual Congress London 2017.
https://uroweb.org/guideline/thromboprophylaxis/

518. Burkhard, F.C., et al. The role of lymphadenectomy in prostate cancer. Nat Clin Pract Urol, 2005. 2: 336.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16474786

519. Ploussard, G., et al. Pelvic lymph node dissection during robot-assisted radical prostatectomy: efficacy, limitations, and complications-a systematic review of the literature. Eur Urol, 2014. 65: 7.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23582879

520. Davis, J.W., et al. Robot-assisted extended pelvic lymph node dissection (PLND) at the time of radical prostatectomy (RP): a video-based illustration of technique, results, and unmet patient selection needs. BJU Int, 2011. 108: 993.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21917102

521. Briganti, A., et al. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. Eur Urol, 2006. 50: 1006.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16959399

522. Kumar, S., et al. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2006: CD006019.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054269

523. Efstathiou, E., et al. Clinical and Biological Characterisation of Localised High-risk Prostate Cancer: Results of a Randomised Preoperative Study of a Luteinising Hormone-releasing Hormone Agonist with or Without Abiraterone Acetate plus Prednisone. Eur Urol, 2019. 76: 418.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31176622

524. Ling, C.C., et al. From IMRT to IGRT: frontierland or neverland? Radiother Oncol, 2006. 78: 119.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16413622146
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020

525. Michalski, J.M., et al. Effect of Standard vs Dose-Escalated Radiation Therapy for Patients With Intermediate-Risk Prostate Cancer: The NRG Oncology RTOG 0126 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol, 2018. 4: e180039.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29543933

526. Kuban, D.A., et al. Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease? Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. 79: 1310.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20493642

527. Zietman, A.L., et al. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. J Clin Oncol, 2010. 28: 1106.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20124169

528. Viani, G.A., et al. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. 74: 1405.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616743

529. Peeters, S.T., et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. J Clin Oncol, 2006. 24: 1990.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648499

530. Beckendorf, V., et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. 80: 1056.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21147514

531. Heemsbergen, W.D., et al. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. Radiother Oncol, 2014. 110: 104.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24246414

532. Kalbasi, A., et al. Dose-Escalated Irradiation and Overall Survival in Men With Nonmetastatic Prostate Cancer. JAMA Oncol, 2015. 1: 897.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26181727

533. Zietman, A.L., et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. JAMA, 2005. 294: 1233.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16160131

534. Peeters, S.T., et al. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. 61: 1019.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15752881

535. Dearnaley, D.P., et al. The early toxicity of escalated versus standard dose conformal radiotherapy with neo-adjuvant androgen suppression for patients with localised prostate cancer: results from the MRC RT01 trial (ISRCTN47772397). Radiother Oncol, 2007. 83: 31.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17391791

536. Kuban, D.A., et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. 70: 67.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17765406

537. Matzinger, O., et al. Acute toxicity of curative radiotherapy for intermediate- and high-risk localised prostate cancer in the EORTC trial 22991. Eur J Cancer, 2009. 45: 2825.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19682889

538. Zapatero, A., et al. Risk-Adapted Androgen Deprivation and Escalated Three-Dimensional Conformal Radiotherapy for Prostate Cancer: Does Radiation Dose Influence Outcome of Patients Treated With Adjuvant Androgen Deprivation? A GICOR Study. J Clin Oncol, 2005. 23: 6561.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16170164

539. Zelefsky, M.J., et al. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. J Urol, 2006. 176: 1415.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16952647

540. Vora, S.A., et al. Analysis of biochemical control and prognostic factors in patients treated with either low-dose three-dimensional conformal radiation therapy or high-dose intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. 68: 1053.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17398023

541. Kupelian, P.A., et al. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Cleveland Clinic experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. 68: 1424.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17544601
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020 147

542. Gomez-Iturriaga Pina, A., et al. Median 5 year follow-up of 125iodine brachytherapy as monotherapy in men aged<or=55 years with favorable prostate cancer. Urology, 2010. 75: 1412.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20035986

543. Ishiyama, H., et al. Genitourinary toxicity after high-dose-rate (HDR) brachytherapy combined with Hypofractionated External beam radiotherapy for localized prostate cancer: an analysis to determine the correlation between dose-volume histogram parameters in HDR brachytherapy and severity of toxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. 75: 23.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19243900

544. Gelblum, D.Y., et al. Rectal complications associated with transperineal interstitial brachytherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. 48: 119.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10924980

545. Lee, W.R., et al. Late toxicity and biochemical recurrence after external-beam radiotherapy combined with permanent-source prostate brachytherapy. Cancer, 2007. 109: 1506.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17340591

546. Zelefsky, M.J., et al. Five-year biochemical outcome and toxicity with transperineal CT-planned permanent I-125 prostate implantation for patients with localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. 47: 1261.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10889379

547. Dearnaley, D.P., et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. Lancet Oncol, 2014. 15: 464.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24581940

548. Fowler, J.F. The radiobiology of prostate cancer including new aspects of fractionated radiotherapy. Acta Oncol, 2005. 44: 265.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16076699

549. Dasu, A., et al. Prostate alpha/beta revisited -- an analysis of clinical results from 14 168 patients. Acta Oncol, 2012. 51: 963.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22966812

550. Dearnaley, D., et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: preliminary safety results from the CHHiP randomised controlled trial. Lancet Oncol, 2012. 13: 43.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22169269

551. Kuban, D.A., et al. Preliminary Report of a Randomized Dose Escalation Trial for Prostate Cancer using Hypofractionation. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. 78: S58.
http://www.redjournal.org/article/S0360-3016(10)01144-2/abstract

552. Pollack, A., et al. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. J Clin Oncol, 2013. 31: 3860.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24101042

553. Aluwini, S., et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): acute toxicity results from a randomised non-inferiority phase 3 trial. Lancet Oncol, 2015. 16: 274.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25656287

554. Lee, W.R., et al. Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. J Clin Oncol, 2016. 34: 2325.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27044935

555. Dearnaley, D., et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. Lancet Oncol, 2016. 17: 1047.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27339115

556. Aluwini, S., et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): late toxicity results from a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2016. 17: 464.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26968359

557. Incrocci, L., et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2016. 17: 1061.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27339116

558. Catton, C.N., et al. Randomized Trial of a Hypofractionated Radiation Regimen for the Treatment of Localized Prostate Cancer. J Clin Oncol, 2017. 35: 1884.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28296582148
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020

559. Koontz, B.F., et al. A systematic review of hypofractionation for primary management of prostate cancer. Eur Urol, 2015. 68: 683.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25171903

560. Hocht, S., et al. Hypofractionated radiotherapy for localized prostate cancer. Strahlenther Onkol, 2017. 193: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27628966

561. Aluwini, S., et al. Stereotactic body radiotherapy with a focal boost to the MRI-visible tumor as monotherapy for low- and intermediate-risk prostate cancer: early results. Radiat Oncol, 2013. 8: 84.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23570391

562. Katz, A., et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Low-, Intermediate-, and High-Risk Prostate Cancer: Disease Control and Quality of Life at 6 Years. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013. 87: S24.
https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(13)00738-4/fulltext

563. Widmark, A., et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet, 2019. 394: 385.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31227373

564. Jackson, W.C., et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Over 6,000 Patients Treated On Prospective Studies. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2019. 104: 778.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30959121

565. Cushman, T.R., et al. Stereotactic body radiation therapy for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of prospective trials. Oncotarget, 2019. 10: 5660.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31608141

566. Brand, D.H., et al. Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol, 2019. 20: 1531.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31540791

567. Bolla, M., et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. Lancet Oncol, 2010. 11: 1066.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20933466

568. Pilepich, M.V., et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. 61: 1285.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15817329

569. Roach, M., 3rd, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. J Clin Oncol, 2008. 26: 585.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172188

570. D'Amico, A.V., et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. JAMA, 2008. 299: 289.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18212313

571. Denham, J.W., et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. Lancet Oncol, 2011. 12: 451.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21440505

572. Lawton, C.A., et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. 69: 646.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17531401

573. Horwitz, E.M., et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. J Clin Oncol, 2008. 26: 2497.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18413638

574. Bolla, M., et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. N Engl J Med, 2009. 360: 2516.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19516032

575. Pisansky, T.M., et al. Duration of androgen suppression before radiotherapy for localized prostate cancer: radiation therapy oncology group randomized clinical trial 9910. J Clin Oncol, 2015. 33: 332.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25534388
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020 149

576. Fossa, S.D., et al. Ten- and 15-yr Prostate Cancer-specific Mortality in Patients with Nonmetastatic Locally Advanced or Aggressive Intermediate Prostate Cancer, Randomized to Lifelong Endocrine Treatment Alone or Combined with Radiotherapy: Final Results of The Scandinavian Prostate Cancer Group-7. Eur Urol, 2016. 70: 684.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27025586

577. Warde, P., et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. Lancet, 2011. 378: 2104.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22056152

578. Mason, M.D., et al. Final Report of the Intergroup Randomized Study of Combined Androgen- Deprivation Therapy Plus Radiotherapy Versus Androgen-Deprivation Therapy Alone in Locally Advanced Prostate Cancer. J Clin Oncol, 2015. 33: 2143.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25691677

579. Sargos, P., et al. Long-term androgen deprivation, with or without radiotherapy, in locally-advanced prostate cancer: updated results from a phase III randomized trial. BJU Int, 2019.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30946523

580. Zelefsky, M.J., et al. Dose escalation for prostate cancer radiotherapy: predictors of long-term biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. Eur Urol, 2011. 60: 1133.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21889832

581. Zapatero, A., et al. High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2015. 16: 320.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25702876

582. Bolla, M., et al. Short Androgen Suppression and Radiation Dose Escalation for Intermediate- and High-Risk Localized Prostate Cancer: Results of EORTC Trial 22991. J Clin Oncol, 2016. 34: 1748.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26976418

583. Gray, P.J., et al. Patient-reported outcomes after 3-dimensional conformal, intensity-modulated, or proton beam radiotherapy for localized prostate cancer. Cancer, 2013. 119: 1729.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23436283

584. Sheets, N.C., et al. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. Jama, 2012. 307: 1611.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22511689

585. Ash, D., et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. Radiother Oncol, 2000. 57: 315.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11104892

586. Martens, C., et al. Relationship of the International Prostate Symptom score with urinary flow studies, and catheterization rates following 125I prostate brachytherapy. Brachytherapy, 2006. 5: 9.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16563992

587. Crook, J.M., et al. Comparison of health-related quality of life 5 years after SPIRIT: Surgical Prostatectomy Versus Interstitial Radiation Intervention Trial. J Clin Oncol, 2011. 29: 362.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21149658

588. Machtens, S., et al. Long-term results of interstitial brachytherapy (LDR-Brachytherapy) in the treatment of patients with prostate cancer. World J Urol, 2006. 24: 289.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16645877

589. Grimm, P., et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. BJU Int, 2012. 109 Suppl 1: 22.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22239226

590. Potters, L., et al. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. Radiother Oncol, 2004. 71: 29.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15066293

591. Sylvester, J.E., et al. Fifteen-year biochemical relapse-free survival, cause-specific survival, and overall survival following I(125) prostate brachytherapy in clinically localized prostate cancer: Seattle experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. 81: 376.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20864269

592. Potters, L., et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. J Urol, 2005. 173: 1562.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15821486

593. Stone, N.N., et al. Intermediate term biochemical-free progression and local control following 125iodine brachytherapy for prostate cancer. J Urol, 2005. 173: 803.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711273150
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020

594. Zelefsky, M.J., et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. 67: 327.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17084558

595. Lawton, C.A., et al. Results of a phase II trial of transrectal ultrasound-guided permanent radioactive implantation of the prostate for definitive management of localized adenocarcinoma of the prostate (radiation therapy oncology group 98-05). Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. 67: 39.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17084551

596. Stock, R.G., et al. Importance of post-implant dosimetry in permanent prostate brachytherapy. Eur Urol, 2002. 41: 434.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074816

597. Hoskin, P.J., et al. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: an update. Radiother Oncol, 2013. 107: 325.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23773409

598. Galalae, R.M., et al. Long-term outcome after elective irradiation of the pelvic lymphatics and local dose escalation using high-dose-rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. 52: 81.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11777625

599. Hoskin, P.J., et al. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with highdose- rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. Radiother Oncol, 2012. 103: 217.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22341794

600. Pieters, B.R., et al. Comparison of three radiotherapy modalities on biochemical control and overall survival for the treatment of prostate cancer: a systematic review. Radiother Oncol, 2009. 93: 168.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19748692

601. Hauswald, H., et al. High-Dose-Rate Monotherapy for Localized Prostate Cancer: 10-Year Results. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016. 94: 667.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26443877

602. Zamboglou, N., et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy for clinically localized prostate cancer: treatment evolution and mature results. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013. 85: 672.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22929859

603. Hoskin, P.J., et al. High dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy in the radical treatment of prostate cancer: initial results of a randomised phase three trial. Radiother Oncol, 2007. 84: 114.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17531335

604. Hoskin, P., et al. High-dose-rate brachytherapy alone given as two or one fraction to patients for locally advanced prostate cancer: acute toxicity. Radiother Oncol, 2014. 110: 268.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24231242

605. King, C.R., et al. Health-related quality of life after stereotactic body radiation therapy for localized prostate cancer: results from a multi-institutional consortium of prospective trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013. 87: 939.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24119836

606. Pagliarulo, V., et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. Eur Urol, 2012. 61: 11.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21871711

607. Oefelein, M.G., et al. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. Urology, 2000. 56: 1021.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11113751

608. Morote, J., et al. Individual variations of serum testosterone in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. BJU Int, 2009. 103: 332.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19007366

609. Pickles, T., et al. Incomplete testosterone suppression with luteinizing hormone-releasing hormone agonists: does it happen and does it matter? BJU Int, 2012. 110: E500.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22564197

610. Klotz, L., et al. MP74-01 Nadir testosterone within first year of androgen-deprivation therapy (ADT) predicts for time to castration-resistant progression: a secondary analysis of the PR-7 trial of intermittent versus continuous ADT. J Clin Oncol, 33: 1151.
https://www.auajournals.org/doi/full/10.1016/j.juro.2014.02.2334

611. Desmond, A.D., et al. Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia. Technique, results and implications. Br J Urol, 1988. 61: 143.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3349279
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020 151

612. Scherr, D.S., et al. The nonsteroidal effects of diethylstilbestrol: the rationale for androgen deprivation therapy without estrogen deprivation in the treatment of prostate cancer. J Urol, 2003. 170: 1703.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532759

613. Klotz, L., et al. A phase 1-2 trial of diethylstilbestrol plus low dose warfarin in advanced prostate carcinoma. J Urol, 1999. 161: 169.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10037391

614. Farrugia, D., et al. Stilboestrol plus adrenal suppression as salvage treatment for patients failing treatment with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and orchidectomy. BJU Int, 2000. 85: 1069.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10848697

615. Hedlund, P.O., et al. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer: part 2. Final evaluation of the Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study No. 5. Scand J Urol Nephrol, 2008. 42: 220.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18432528

616. Bubley, G.J. Is the flare phenomenon clinically significant? Urology, 2001. 58: 5.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11502435

617. Collette, L., et al. Why phase III trials of maximal androgen blockade versus castration in M1 prostate cancer rarely show statistically significant differences. Prostate, 2001. 48: 29.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11391684

618. Krakowsky, Y., et al. Risk of Testosterone Flare in the Era of the Saturation Model: One More Historical Myth. Eur Urol Focus, 2019. 5: 81.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28753828

619. Klotz, L., et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, openlabel, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. BJU Int, 2008. 102: 1531.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19035858

620. Seidenfeld, J., et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med, 2000. 132: 566.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10744594

621. Ostergren, P.B., et al. Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonists are Superior to Subcapsular Orchiectomy in Lowering Testosterone Levels of Men with Prostate Cancer: Results from a Randomized Clinical Trial. J Urol, 2017. 197: 1441.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27939836

622. Shore, N.D. Experience with degarelix in the treatment of prostate cancer. Ther Adv Urol, 2013. 5: 11.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23372607

623. Sciarra, A., et al. A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials with degarelix versus gonadotropin-releasing hormone agonists for advanced prostate cancer. Medicine (Baltimore), 2016. 95: e3845.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27399062

624. Moffat, L.E. Comparison of Zoladex, diethylstilbestrol and cyproterone acetate treatment in advanced prostate cancer. Eur Urol, 1990. 18 Suppl 3: 26.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2151272

625. Schroder, F.H., et al. Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the "European Organization for Research and Treatment of Cancer" (EORTC) Protocol 30892. Eur Urol, 2004. 45: 457.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15041109

626. Smith, M.R., et al. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: effects on bone mineral density and body composition. J Clin Oncol, 2004. 22: 2546.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15226323

627. Iversen, P. Antiandrogen monotherapy: indications and results. Urology, 2002. 60: 64.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12231053

628. Wadhwa, V.K., et al. Long-term changes in bone mineral density and predicted fracture risk in patients receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer, with stratification of treatment based on presenting values. BJU Int, 2009. 104: 800.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19338564

629. Montgomery, R.B., et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. Cancer Res, 2008. 68: 4447.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18519708152
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020

630. Hussain, M., et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med, 2018. 378: 2465.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29949494

631. Fizazi, K., et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med, 2019. 380: 1235.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30763142

632. Fahmy, W.E., et al. Cryosurgery for prostate cancer. Arch Androl, 2003. 49: 397.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12893518

633. Rees, J., et al. Cryosurgery for prostate cancer. BJU Int, 2004. 93: 710.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15049977

634. Han, K.R., et al. Third-generation cryosurgery for primary and recurrent prostate cancer. BJU Int, 2004. 93: 14.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14678360

635. Beerlage, H.P., et al. Current status of minimally invasive treatment options for localized prostate carcinoma. Eur Urol, 2000. 37: 2.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10671777

636. van der Poel, H.G., et al. Focal Therapy in Primary Localised Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2018. Eur Urol, 2018. 74: 84.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29373215

637. Valerio, M., et al. New and Established Technology in Focal Ablation of the Prostate: A Systematic Review. Eur Urol, 2017. 71: 17.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27595377

638. Ramsay, C.R., et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess, 2015. 19: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26140518

639. Madersbacher, S., et al. High-energy shockwaves and extracorporeal high-intensity focused ultrasound. J Endourol, 2003. 17: 667.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14622487

640. Mouraviev, V., et al. Pathologic basis of focal therapy for early-stage prostate cancer. Nat Rev Urol, 2009. 6: 205.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19352395

641. Cooperberg, M.R., et al. Contemporary trends in low risk prostate cancer: risk assessment and treatment. J Urol, 2007. 178: S14.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17644125

642. Polascik, T.J., et al. Pathologic stage T2a and T2b prostate cancer in the recent prostate-specific antigen era: implications for unilateral ablative therapy. Prostate, 2008. 68: 1380.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18543281

643. Ahmed, H.U., et al. Will focal therapy become a standard of care for men with localized prostate cancer? Nat Clin Pract Oncol, 2007. 4: 632.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17965641

644. Eggener, S.E., et al. Focal therapy for localized prostate cancer: a critical appraisal of rationale and modalities. J Urol, 2007. 178: 2260.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17936815

645. Crawford, E.D., et al. Targeted focal therapy: a minimally invasive ablation technique for early prostate cancer. Oncology (Williston Park), 2007. 21: 27.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17313155

646. Azzouzi, A.R., et al. Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol, 2017. 18: 181.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28007457

647. Gill, I.S., et al. Randomized Trial of Partial Gland Ablation with Vascular Targeted Phototherapy versus Active Surveillance for Low Risk Prostate Cancer: Extended Followup and Analyses of Effectiveness. J Urol, 2018. 200: 786.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29864437

648. Albisinni, S., et al. Comparing High-Intensity Focal Ultrasound Hemiablation to Robotic Radical Prostatectomy in the Management of Unilateral Prostate Cancer: A Matched-Pair Analysis. J Endourol, 2017. 31: 14.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27799004

649. Tourinho-Barbosa, R.R., et al. Focal Therapy for Localized Prostate Cancer with Either High Intensity Focused Ultrasound or Cryoablation: A Single Institution Experience. J Urol, 2020. 203: 320.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31437121
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020 153

650. MacLennan, S., et al. A core outcome set for localised prostate cancer effectiveness trials. BJU Int, 2017. 120: E64.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28346770

651. Guillaumier, S., et al. A Multicentre Study of 5-year Outcomes Following Focal Therapy in Treating Clinically Significant Nonmetastatic Prostate Cancer. Eur Urol, 2018. 74: 422.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29960750

652. Loeb, S., et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of clinicopathologic variables and biomarkers for risk stratification. Eur Urol, 2015. 67: 619.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25457014

653. Ha, Y.S., et al. Prostate-specific antigen density toward a better cutoff to identify better candidates for active surveillance. Urology, 2014. 84: 365.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24925834

654. Morash, C., et al. Active surveillance for the management of localized prostate cancer: Guideline recommendations. Can Urol Assoc J, 2015. 9: 171.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26225165

655. Satasivam, P., et al. Can Confirmatory Biopsy be Omitted in Patients with Prostate Cancer Favorable Diagnostic Features on Active Surveillance? J Urol, 2016. 195: 74.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26192258

656. Petrelli, F., et al. Predictive Factors for Reclassification and Relapse in Prostate Cancer Eligible for Active Surveillance: A Systematic Review and Meta-analysis. Urology, 2016. 91: 136.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26896733

657. Montironi, R., et al. Consensus statement with recommendations on active surveillance inclusion criteria and definition of progression in men with localized prostate cancer: the critical role of the pathologist. Virchows Arch, 2014. 465: 623.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25316188

658. Moreira, D.M., et al. Baseline Perineural Invasion is Associated with Shorter Time to Progression in Men with Prostate Cancer Undergoing Active Surveillance: Results from the REDEEM Study. J Urol, 2015. 194: 1258.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25988518

659. Klein, E.A., et al. A 17-gene assay to predict prostate cancer aggressiveness in the context of Gleason grade heterogeneity, tumor multifocality, and biopsy undersampling. Eur Urol, 2014. 66: 550.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24836057

660. Berg, K.D., et al. ERG protein expression in diagnostic specimens is associated with increased risk of progression during active surveillance for prostate cancer. Eur Urol, 2014. 66: 851.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24630684

661. Cantiello, F., et al. PHI and PCA3 improve the prognostic performance of PRIAS and Epstein criteria in predicting insignificant prostate cancer in men eligible for active surveillance. World J Urol, 2016. 34: 485.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26194612

662. Dieffenbacher, S., et al. Standardized Magnetic Resonance Imaging Reporting Using the Prostate Cancer Radiological Estimation of Change in Sequential Evaluation Criteria and Magnetic Resonance Imaging/Transrectal Ultrasound Fusion with Transperineal Saturation Biopsy to Select Men on Active Surveillance. Eur Urol Focus, 2019.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30878348

663. Gallagher, K.M., et al. Four-year outcomes from a multiparametric magnetic resonance imaging (MRI)-based active surveillance programme: PSA dynamics and serial MRI scans allow omission of protocol biopsies. BJU Int, 2019. 123: 429.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30113755

664. Schoots, I.G., et al. Is magnetic resonance imaging-targeted biopsy a useful addition to systematic confirmatory biopsy in men on active surveillance for low-risk prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. BJU Int, 2018. 122: 946.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29679430

665. Klotz, L., et al. Active Surveillance Magnetic Resonance Imaging Study (ASIST): Results of a Randomized Multicenter Prospective Trial. Eur Urol, 2019. 75: 300.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30017404

666. Klotz, L., et al. Randomized Study of Systematic Biopsy Versus Magnetic Resonance Imaging and Targeted and Systematic Biopsy in Men on Active Surveillance (ASIST): 2-year Postbiopsy Followup. Eur Urol, 2019.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31708295154
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020

667. Schoots, I.G., et al. Role of MRI in low-risk prostate cancer: finding the wolf in sheep's clothing or the sheep in wolf's clothing? Curr Opin Urol, 2017. 27: 238.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25511988

668. Hsiang, W., et al. Outcomes of Serial Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Subsequent Biopsy in Men with Low-risk Prostate Cancer Managed with Active Surveillance. Eur Urol Focus, 2019.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31147263

669. Hamoen, E.H.J., et al. Value of Serial Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Resonance Imaging-guided Biopsies in Men with Low-risk Prostate Cancer on Active Surveillance After 1 Yr Follow-up. Eur Urol Focus, 2019. 5: 407.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29331622

670. Thurtle, D., et al. Progression and treatment rates using an active surveillance protocol incorporating image-guided baseline biopsies and multiparametric magnetic resonance imaging monitoring for men with favourable-risk prostate cancer. BJU Int, 2018. 122: 59.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29438586

671. Klotz, L., et al. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. J Clin Oncol, 2010. 28: 126.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917860

672. Ross, A.E., et al. Prostate-specific antigen kinetics during follow-up are an unreliable trigger for intervention in a prostate cancer surveillance program. J Clin Oncol, 2010. 28: 2810.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20439642

673. Thomsen, F.B., et al. Association between PSA kinetics and cancer-specific mortality in patients with localised prostate cancer: analysis of the placebo arm of the SPCG-6 study. Ann Oncol, 2016. 27: 460.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26681677

674. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Br J Urol, 1997. 79: 235.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9052476

675. Chen, R.C., et al. Active Surveillance for the Management of Localized Prostate Cancer (Cancer Care Ontario Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. J Clin Oncol, 2016. 34: 2182.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26884580

676. Musunuru, H.B., et al. Active Surveillance for Intermediate Risk Prostate Cancer: Survival Outcomes in the Sunnybrook Experience. J Urol, 2016. 196: 1651.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27569437

677. Raldow, A.C., et al. Risk Group and Death From Prostate Cancer: Implications for Active Surveillance in Men With Favorable Intermediate-Risk Prostate Cancer. JAMA Oncol, 2015. 1: 334.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26181182

678. Studer, U.E., et al. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). Eur Urol, 2008. 53: 941.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18191322

679. James, N.D., et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet, 2016. 387: 1163.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26719232

680. Krauss, D., et al. Lack of benefit for the addition of androgen deprivation therapy to dose-escalated radiotherapy in the treatment of intermediate- and high-risk prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. 80: 1064.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20584576

681. Kupelian, P.A., et al. Effect of increasing radiation doses on local and distant failures in patients with localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. 71: 16.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17996382

682. Chang, K., et al. Comparison of two adjuvant hormone therapy regimens in patients with high-risk localized prostate cancer after radical prostatectomy: primary results of study CU1005. Asian J Androl, 2016. 18: 452.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26323560

683. Walsh, P.C. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. J Urol, 1997. 158: 1623.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9302187
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020 155

684. Donohue, J.F., et al. Poorly differentiated prostate cancer treated with radical prostatectomy: longterm outcome and incidence of pathological downgrading. J Urol, 2006. 176: 991.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16890678

685. Bianco, F.J., Jr., et al. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). Urology, 2005. 66: 83.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16194712

686. Walz, J., et al. A nomogram predicting 10-year life expectancy in candidates for radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer. J Clin Oncol, 2007. 25: 3576.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17704404

687. Eastham, J.A., et al. Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. J Urol, 2003. 170: 2292.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14634399

688. Vickers, A.J., et al. The surgical learning curve for laparoscopic radical prostatectomy: a retrospective cohort study. Lancet Oncol, 2009. 10: 475.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19342300

689. Trinh, Q.D., et al. A systematic review of the volume-outcome relationship for radical prostatectomy. Eur Urol, 2013. 64: 786.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23664423

690. Pisansky, T.M., et al. Correlation of pretherapy prostate cancer characteristics with histologic findings from pelvic lymphadenectomy specimens. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996. 34: 33.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12118563

691. Joniau, S., et al. Pretreatment tables predicting pathologic stage of locally advanced prostate cancer. Eur Urol, 2015. 67: 319.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24684960

692. Loeb, S., et al. Intermediate-term potency, continence, and survival outcomes of radical prostatectomy for clinically high-risk or locally advanced prostate cancer. Urology, 2007. 69: 1170.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17572209

693. Carver, B.S., et al. Long-term outcome following radical prostatectomy in men with clinical stage T3 prostate cancer. J Urol, 2006. 176: 564.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813890

694. Freedland, S.J., et al. Radical prostatectomy for clinical stage T3a disease. Cancer, 2007. 109: 1273.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17315165

695. Joniau, S., et al. Radical prostatectomy in very high-risk localized prostate cancer: long-term outcomes and outcome predictors. Scand J Urol Nephrol, 2012. 46: 164.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22364377

696. Johnstone, P.A., et al. Radical prostatectomy for clinical T4 prostate cancer. Cancer, 2006. 106: 2603.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16700037

697. Leibel, S.A., et al. The effects of local and regional treatment on the metastatic outcome in prostatic carcinoma with pelvic lymph node involvement. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1994. 28: 7.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8270461

698. Asbell, S.O., et al. Elective pelvic irradiation in stage A2, B carcinoma of the prostate: analysis of RTOG 77-06. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1988. 15: 1307.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3058656

699. Pommier, P., et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. J Clin Oncol, 2007. 25: 5366.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18048817

700. Lee, L.N., et al. Role of hormonal therapy in the management of intermediate- to high-risk prostate cancer treated with permanent radioactive seed implantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. 52: 444.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11872291

701. Morris, W.J., et al. Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): An Analysis of Survival Endpoints for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost to a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-risk Prostate Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2017. 98: 275.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28262473

702. Rodda, S., et al. ASCENDE-RT: An Analysis of Treatment-Related Morbidity for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost with a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-Risk Prostate Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2017. 98: 286.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28433432156
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020

703. Moris, L., et al. Benefits and Risks of Primary Treatments for High-risk Localized and Locally Advanced Prostate Cancer: An International Multidisciplinary Systematic Review. Eur Urol 2020.

704. Yossepowitch, O., et al. Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. J Urol, 2007. 178: 493.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17561152

705. Bastian, P.J., et al. Clinical and pathologic outcome after radical prostatectomy for prostate cancer patients with a preoperative Gleason sum of 8 to 10. Cancer, 2006. 107: 1265.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16900523

706. Surgery Versus Radiotherapy for Locally Advanced Prostate Cancer (SPCG-15). 2014. 2019.
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02102477

707. Walz, J., et al. Pathological results and rates of treatment failure in high-risk prostate cancer patients after radical prostatectomy. BJU Int, 2011. 107: 765.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20875089

708. D'Amico, A.V., et al. Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. J Clin Oncol, 1999. 17: 168.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458230

709. Spahn, M., et al. Outcome predictors of radical prostatectomy in patients with prostate-specific antigen greater than 20 ng/ml: a European multi-institutional study of 712 patients. Eur Urol, 2010. 58: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20299147

710. Zwergel, U., et al. Outcome of prostate cancer patients with initial PSA> or =20 ng/ml undergoing radical prostatectomy. Eur Urol, 2007. 52: 1058.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17418938

711. Magheli, A., et al. Importance of tumor location in patients with high preoperative prostate specific antigen levels (greater than 20 ng/ml) treated with radical prostatectomy. J Urol, 2007. 178: 1311.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17698095

712. Gerber, G.S., et al. Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institutional pooled analysis. Eur Urol, 1997. 32: 385.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9412793

713. Ward, J.F., et al. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. BJU Int, 2005. 95: 751.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15794776

714. Moschini, M., et al. Outcomes for Patients with Clinical Lymphadenopathy Treated with Radical Prostatectomy. Eur Urol, 2016. 69: 193.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26264160

715. James, N.D., et al. Impact of Node Status and Radiotherapy on Failure-Free Survival in Patients With Newly-Diagnosed Non-Metastatic Prostate Cancer: Data From >690 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys,90: S13.
https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(14)00746-9/fulltext

716. Rusthoven, C.G., et al. The impact of definitive local therapy for lymph node-positive prostate cancer: a population-based study. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014. 88: 1064.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24661660

717. Ventimiglia, E., et al. A Systematic Review of the Role of Definitive Local Treatment in Patients with Clinically Lymph Node-positive Prostate Cancer. Eur Urol Oncol, 2019. 2: 294.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31200844

718. Tward, J.D., et al. Radiation therapy for clinically node-positive prostate adenocarcinoma is correlated with improved overall and prostate cancer-specific survival. Pract Radiat Oncol, 2013. 3: 234.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24674370
719. James, N.D., et al. Failure-Free Survival and Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Nonmetastatic Prostate Cancer: Data From Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial. JAMA Oncol, 2016. 2: 348.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26606329
720. Seisen, T., et al. Efficacy of Local Treatment in Prostate Cancer Patients with Clinically Pelvic Lymph Node-positive Disease at Initial Diagnosis. Eur Urol, 2017.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28890245
721. Lin, C.C., et al. Androgen deprivation with or without radiation therapy for clinically node-positive prostate cancer. J Natl Cancer Inst, 2015. 107.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25957435
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020 157
722. Studer, U.E., et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. J Clin Oncol, 2006. 24: 1868.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16622261
723. Ghavamian, R., et al. Radical retropubic prostatectomy plus orchiectomy versus orchiectomy alone for pTxN+ prostate cancer: a matched comparison. J Urol, 1999. 161: 1223.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10081874
724. Messing, E.M., et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. Lancet Oncol, 2006. 7: 472.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16750497
725. Abdollah, F., et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. J Clin Oncol, 2014. 32: 3939.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25245445
726. Abdollah, F., et al. Impact of Adjuvant Radiotherapy in Node-positive Prostate Cancer Patients: The Importance of Patient Selection. Eur Urol, 2018. 74: 253.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29720348
727. Gupta, M., et al. Adjuvant radiation with androgen-deprivation therapy for men with lymph node metastases after radical prostatectomy: identifying men who benefit. BJU Int, 2019. 123: 252.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29626845
728. Jegadeesh, N., et al. The role of adjuvant radiotherapy in pathologically lymph node-positive prostate cancer. Cancer, 2017. 123: 512.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27859018
729. Briganti, A., et al. Combination of adjuvant hormonal and radiation therapy significantly prolongs survival of patients with pT2-4 pN+ prostate cancer: results of a matched analysis. Eur Urol, 2011. 59: 832.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21354694
730. Moghanaki, D., et al. Elective irradiation of pelvic lymph nodes during postprostatectomy salvage radiotherapy. Cancer, 2013. 119: 52.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22736478
731. Tilki, D., et al. Adjuvant radiation therapy is associated with better oncological outcome compared with salvage radiation therapy in patients with pN1 prostate cancer treated with radical prostatectomy. BJU Int, 2017. 119: 717.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27743493
732. Hanks, G.E. External-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: patterns of care studies in the United States. NCI Monogr, 1988: 75.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3050542
733. Bader, P., et al. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? J Urol, 2002. 168: 514.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131300
734. Briganti, A., et al. Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. A new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. Eur Urol, 2009. 55: 261.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18838212
735. Schumacher, M.C., et al. Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy. Eur Urol, 2008. 54: 344.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18511183
736. Abdollah, F., et al. More extensive pelvic lymph node dissection improves survival in patients with node-positive prostate cancer. Eur Urol, 2015. 67: 212.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24882672
737. Pound, C.R., et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA, 1999. 281: 1591.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235151
738. Aus, G., et al. Prognostic factors and survival in node-positive (N1) prostate cancer-a prospective study based on data from a Swedish population-based cohort. Eur Urol, 2003. 43: 627.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12767363
739. Cheng, L., et al. Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. Cancer, 2001. 91: 66.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11148561158
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020
740. Seiler, R., et al. Removal of limited nodal disease in patients undergoing radical prostatectomy: long-term results confirm a chance for cure. J Urol, 2014. 191: 1280.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24262495
741. Passoni, N.M., et al. Prognosis of patients with pelvic lymph node (LN) metastasis after radical prostatectomy: value of extranodal extension and size of the largest LN metastasis. BJU Int, 2014. 114: 503.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24053552
742. Daneshmand, S., et al. Prognosis of patients with lymph node positive prostate cancer following radical prostatectomy: long-term results. J Urol, 172: 2252.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15538242
743. Touijer, K.A., et al. Long-term outcomes of patients with lymph node metastasis treated with radical prostatectomy without adjuvant androgen-deprivation therapy. Eur Urol, 2014. 65: 20.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23619390
744. Thompson, I.M., et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. J Urol, 2009. 181: 956.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167731
745. Bolla, M., et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). Lancet, 2012. 380: 2018.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23084481
746. Wiegel, T., et al. Adjuvant Radiotherapy Versus Wait-and-See After Radical Prostatectomy: 10-year Follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 Trial. Eur Urol, 2014. 66: 243.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24680359
747. Stephenson, A.J., et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. J Clin Oncol, 2007. 25: 2035.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17513807

748. Wiegel, T., et al. Achieving an undetectable PSA after radiotherapy for biochemical progression after radical prostatectomy is an independent predictor of biochemical outcome--results of a retrospective study. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. 73: 1009. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18963539

749. Hackman, G., et al. Randomised Trial of Adjuvant Radiotherapy Following Radical Prostatectomy Versus Radical Prostatectomy Alone in Prostate Cancer Patients with Positive Margins or Extracapsular Extension. Eur Urol, 2019. 76: 586. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31375279

750. Kneebone, A., et al. A Phase III Multi-Centre Randomised Trial comparing adjuvant versus early salvage Radiotherapy following a Radical Prostatectomy: Results of the TROG 08.03 and ANZUP "RAVES" Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2019. 105: S37. https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(19)31291-X/fulltext

751. Parker, C., et al. LBA49_PR Timing of radiotherapy (RT) after radical prostatectomy (RP): First results from the RADICALS RT randomised controlled trial (RCT) [NCT00541047]. Ann Oncol, 2019. 30: suppl. 5. https://academic.oup.com/annonc/article/30/Supplement_5/mdz394.042/5578034

752. Vale C.L., et al. Adjuvant or salvage radiotherapy for the treatment of localised prostate cancer? A prospectively planned aggregate data meta-analysis. Ann Oncol, 2019. 30: v883. https://www.urotoday.com/conference-highlights/esmo-2019/esmo-2019-prostate-cancer/115215-esmo-2019-adjuvant-or-salvage-radiotherapy-for-the-treatment-of-localized-prostate-cancer-aprospectively-planned-aggregate-data-meta-analysis-2.html

753. Iversen, P., et al. Antiandrogen monotherapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer: final results from the bicalutamide Early Prostate Cancer programme at a median follow-up of 9.7 years. BJU Int, 2010. 105: 1074. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22129214

754. Ahlgren, G.M., et al. Docetaxel Versus Surveillance After Radical Prostatectomy for High-risk Prostate Cancer: Results from the Prospective Randomised, Open-label Phase 3 Scandinavian Prostate Cancer Group 12 Trial. Eur Urol, 2018. 73: 870. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29395502

755. Schweizer, M.T., et al. Adjuvant leuprolide with or without docetaxel in patients with high-risk prostate cancer after radical prostatectomy (TAX-3501): important lessons for future trials. Cancer, 2013. 119: 3610. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23943299

756. PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020 159 756. Ploussard, G., et al. Predictive factors of oncologic outcomes in patients who do not achieve undetectable prostate specific antigen after radical prostatectomy. J Urol, 2013. 190: 1750. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23643600

757. Wiegel, T., et al. Prostate-specific antigen persistence after radical prostatectomy as a predictive factor of clinical relapse-free survival and overall survival: 10-year data of the ARO 96-02 trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015. 91: 288. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25445556

758. Moreira, D.M., et al. Natural history of persistently elevated prostate specific antigen after radical prostatectomy: results from the SEARCH database. J Urol, 2009. 182: 2250. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19758614

759. Moreira, D.M., et al. Definition and preoperative predictors of persistently elevated prostate-specific antigen after radical prostatectomy: results from the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital (SEARCH) database. BJU Int, 2010. 105: 1541. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19912191

760. Spratt, D.E., et al. Performance of a Prostate Cancer Genomic Classifier in Predicting Metastasis in Men with Prostate-specific Antigen Persistence Postprostatectomy. Eur Urol, 2018. 74: 107. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29233664

761. Preisser, F., et al. Persistent Prostate-Specific Antigen After Radical Prostatectomy and Its Impact on Oncologic Outcomes. Eur Urol, 2019. 76: 106. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30772034

762. Xiang, C., et al. Prediction of Biochemical Recurrence Following Radiotherapy among Patients with Persistent PSA after Radical Prostatectomy: A Single-Center Experience. Urol Int, 2018. 101: 47. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29627830

763. Rogers, C.G., et al. Natural history of disease progression in patients who fail to achieve an undetectable prostate-specific antigen level after undergoing radical prostatectomy. Cancer, 2004. 101: 2549. 15470681 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470681

764. Farolfi, A., et al. (68)Ga-PSMA-11 PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy and PSA <0.5 ng/ml. Efficacy and impact on treatment strategy. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019. 46: 11. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29905907

765. Ceci, F., et al. (68)Ga-PSMA-11 PET/CT in recurrent prostate cancer: efficacy in different clinical stages of PSA failure after radical therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019. 46: 31. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25975367

766. Rauscher, I., et al. Efficacy, Predictive Factors, and Prediction Nomograms for (68)Ga-labeled Prostate-specific Membrane Antigen-ligand Positron-emission Tomography/Computed Tomography in Early Biochemical Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. Eur Urol, 2018. 73: 656. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29358059

767. Wondergem, M., et al. Early lesion detection with (18)F-DCFPyL PET/CT in 248 patients with biochemically recurrent prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019. 46: 1911. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31230088

768. Mena, E., et al. Clinical impact of PSMA-based (18)F-DCFBC PET/CT imaging in patients with biochemically recurrent prostate cancer after primary local therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018. 45: 4. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28894899

769. Habl, G., et al. (68) Ga-PSMA-PET for radiation treatment planning in prostate cancer recurrences after surgery: Individualized medicine or new standard in salvage treatment. Prostate, 2017. 77: 920. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28317152

770. Schmidt-Hegemann, N.S., et al. Outcome after PSMA PET/CT based radiotherapy in patients with biochemical persistence or recurrence after radical prostatectomy. Radiat Oncol, 2018. 13: 37. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29499730

771. Choo, R., et al. Prospective study evaluating postoperative radiotherapy plus 2-year androgen suppression for post-radical prostatectomy patients with pathologic T3 disease and/or positive surgical margins. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. 75: 407. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19211197

772. Gandaglia, G., et al. Impact of Postoperative Radiotherapy in Men with Persistently Elevated Prostate-specific Antigen After Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Long-term Survival Analysis. Eur Urol, 2017. 72: 910. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28622831160
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020

773. Garcia-Barreras, S., et al. Predictive factors and the important role of detectable prostate-specific antigen for detection of clinical recurrence and cancer-specific mortality following robot-assisted radical prostatectomy. Clin Transl Oncol, 2018. 20: 1004. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29243074

774. Lohm, G., et al. Salvage radiotherapy in patients with persistently detectable PSA or PSA rising from an undetectable range after radical prostatectomy gives comparable results. World J Urol, 2013. 31: 423. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22460203

775. Ploussard, G., et al. Clinical outcomes after salvage radiotherapy without androgen deprivation therapy in patients with persistently detectable PSA after radical prostatectomy: results from a national multicentre study. World J Urol, 2014. 32: 1331. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24270970

776. Fossati, N., et al. Impact of Early Salvage Radiation Therapy in Patients with Persistently Elevated or Rising Prostate-specific Antigen After Radical Prostatectomy. Eur Urol, 2017.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28779974

777. Guerif, S.G., et al. The acute toxicity results of the GETUG-AFU 22 study: A multicenter randomized phase II trial comparing the efficacy of a short hormone therapy in combination with radiotherapy to radiotherapy alone as a salvage treatment for patients with detectable PSA after radical prostatectomy. J Clin Oncol, 2017. 35: 16.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.6_suppl.16

778. Amling, C.L., et al. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? J Urol, 2001. 165: 1146.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11257657

779. Toussi, A., et al. Standardizing the Definition of Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy-What Prostate Specific Antigen Cut Point Best Predicts a Durable Increase and Subsequent Systemic Progression? J Urol, 2016. 195: 1754.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26721226

780. Stephenson, A.J., et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. J Clin Oncol, 2006. 24: 3973.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921049

781. Roach, M., 3rd, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. 65: 965.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16798415

782. Van den Broeck, T., et al. Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer: A Systematic Review. Eur Urol, 2019. 75: 967.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30342843

783. Jackson, W.C., et al. Intermediate Endpoints After Postprostatectomy Radiotherapy: 5-Year Distant Metastasis to Predict Overall Survival. Eur Urol, 2018. 74: 413.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29306514

784. Choueiri, T.K., et al. Impact of postoperative prostate-specific antigen disease recurrence and the use of salvage therapy on the risk of death. Cancer, 2010. 116: 1887.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20162710

785. Freiberger, C., et al. Long-term prognostic significance of rising PSA levels following radiotherapy for localized prostate cancer - focus on overall survival. Radiat Oncol, 2017. 12: 98.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28615058

786. Royce, T.J., et al. Surrogate End Points for All-Cause Mortality in Men With Localized Unfavorable- Risk Prostate Cancer Treated With Radiation Therapy vs Radiation Therapy Plus Androgen Deprivation Therapy: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol, 2017. 3: 652.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28097317

787. Tilki, D., et al. External Validation of the European Association of Urology Biochemical Recurrence Risk Groups to Predict Metastasis and Mortality After Radical Prostatectomy in a European Cohort. Eur Urol, 2019. 75: 896.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30955970

788. Zagars, G.K., et al. Kinetics of serum prostate-specific antigen after external beam radiation for clinically localized prostate cancer. Radiother Oncol, 1997. 44: 213.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9380819

789. Rouviere, O., et al. Imaging of prostate cancer local recurrences: why and how? Eur Radiol, 2010. 20: 1254.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19921202
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020 161

790. Beresford, M.J., et al. A systematic review of the role of imaging before salvage radiotherapy for post-prostatectomy biochemical recurrence. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2010. 22: 46.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19948393

791. Gomez, P., et al. Radionuclide bone scintigraphy in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy: when is it indicated? BJU Int, 2004. 94: 299.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15291855

792. Kane, C.J., et al. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. Urology, 2003. 61: 607.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12639656

793. Evangelista, L., et al. Choline PET or PET/CT and biochemical relapse of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Clin Nucl Med, 2013. 38: 305.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23486334

794. Fanti, S., et al. PET/CT with (11)C-choline for evaluation of prostate cancer patients with biochemical recurrence: meta-analysis and critical review of available data. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016. 43: 55.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26450693

795. Fuccio, C., et al. Role of 11C-choline PET/CT in the restaging of prostate cancer patients showing a single lesion on bone scintigraphy. Ann Nucl Med, 2010. 24: 485.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20544323

796. Fuccio, C., et al. Role of 11C-choline PET/CT in the re-staging of prostate cancer patients with biochemical relapse and negative results at bone scintigraphy. Eur J Radiol, 2012. 81: e893.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22621862

797. Treglia, G., et al. Relationship between prostate-specific antigen kinetics and detection rate of radiolabelled choline PET/CT in restaging prostate cancer patients: a meta-analysis. Clin Chem Lab Med, 2014. 52: 725.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24310773

798. Castellucci, P., et al. Early Biochemical Relapse After Radical Prostatectomy: Which Prostate Cancer Patients May Benefit from a Restaging 11C-Choline PET/CT Scan Before Salvage Radiation Therapy? J Nucl Med, 2014. 55: 1424.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24935990

799. Mitchell, C.R., et al. Operational characteristics of (11)c-choline positron emission tomography/ computerized tomography for prostate cancer with biochemical recurrence after initial treatment. J Urol, 2013. 189: 1308.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23123372

800. Soyka, J.D., et al. Clinical impact of 18F-choline PET/CT in patients with recurrent prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012. 39: 936.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22415598

801. Ceci, F., et al. Impact of 11C-choline PET/CT on clinical decision making in recurrent prostate cancer: results from a retrospective two-centre trial. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014. 41: 2222.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25182750

802. Beer, A.J., et al. Radionuclide and hybrid imaging of recurrent prostate cancer. Lancet Oncol, 2011. 12: 181.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20599424

803. Beheshti, M., et al. Detection of bone metastases in patients with prostate cancer by 18F fluorocholine and 18F fluoride PET-CT: a comparative study. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2008. 35: 1766.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18465129

804. Nanni, C., et al. (18)F-FACBC (anti1-amino-3-(18)F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid) versus (11)C-choline PET/CT in prostate cancer relapse: results of a prospective trial. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016. 43: 1601.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26960562

805. Bach-Gansmo, T., et al. Multisite Experience of the Safety, Detection Rate and Diagnostic Performance of Fluciclovine ((18)F) Positron Emission Tomography/Computerized Tomography Imaging in the Staging of Biochemically Recurrent Prostate Cancer. J Urol, 2017. 197: 676.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27746282

806. Morigi, J.J., et al. Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/ CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. J Nucl Med, 2015. 56: 1185.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26112024162
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020

807. Afshar-Oromieh, A., et al. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014. 41: 11.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24072344

808. Caroli, P., et al. (68)Ga-PSMA PET/CT in patients with recurrent prostate cancer after radical treatment: prospective results in 314 patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018. 45: 2035.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29922948

809. Emmett, L., et al. Treatment Outcomes from (68)Ga-PSMA PET/CT-Informed Salvage Radiation Treatment in Men with Rising PSA After Radical Prostatectomy: Prognostic Value of a Negative PSMA PET. J Nucl Med, 2017. 58: 1972.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28747524

810. Bluemel, C., et al. 68Ga-PSMA-PET/CT in Patients With Biochemical Prostate Cancer Recurrence and Negative 18F-Choline-PET/CT. Clin Nucl Med, 2016. 41: 515.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26975008

811. Giesel, F.L., et al. Intraindividual Comparison of (18)F-PSMA-1007 and (18)F-DCFPyL PET/CT in the Prospective Evaluation of Patients with Newly Diagnosed Prostate Carcinoma: A Pilot Study. J Nucl Med, 2018. 59: 1076.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29269569

812. Eiber, M., et al. Whole-body MRI including diffusion-weighted imaging (DWI) for patients with recurring prostate cancer: technical feasibility and assessment of lesion conspicuity in DWI. J Magn Reson Imaging, 2011. 33: 1160.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21509875

813. Liauw, S.L., et al. Evaluation of the prostate bed for local recurrence after radical prostatectomy using endorectal magnetic resonance imaging. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013. 85: 378.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22717242

814. Linder, B.J., et al. Early localization of recurrent prostate cancer after prostatectomy by endorectal coil magnetic resonance imaging. Can J Urol, 2014. 21: 7283.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24978358

815. Kitajima, K., et al. Detection of recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: comparison of 11C-choline PET/CT with pelvic multiparametric MR imaging with endorectal coil. J Nucl Med, 2014. 55: 223.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24434294

816. van Leeuwen, P.J., et al. (68)Ga-PSMA has a high detection rate of prostate cancer recurrence outside the prostatic fossa in patients being considered for salvage radiation treatment. BJU Int, 2016. 117: 732.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26683282

817. Donati, O.F., et al. Multiparametric prostate MR imaging with T2-weighted, diffusion-weighted, and dynamic contrast-enhanced sequences: are all pulse sequences necessary to detect locally recurrent prostate cancer after radiation therapy? Radiology, 2013. 268: 440.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23481164

818. Abd-Alazeez, M., et al. Multiparametric MRI for detection of radiorecurrent prostate cancer: added value of apparent diffusion coefficient maps and dynamic contrast-enhanced images. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2015. 18: 128.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25644248

819. Alonzo, F., et al. Detection of locally radio-recurrent prostate cancer at multiparametric MRI: Can dynamic contrast-enhanced imaging be omitted? Diagn Interv Imaging, 2016. 97: 433.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26928245

820. Dinis Fernandes, C., et al. Quantitative 3-T multi-parametric MRI and step-section pathology of recurrent prostate cancer patients after radiation therapy. Eur Radiol, 2019. 29: 4160.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30421016

821. Ceci, F., et al. 11C-choline PET/CT detects the site of relapse in the majority of prostate cancer patients showing biochemical recurrence after EBRT. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014. 41: 878.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24346416

822. De Visschere, P.J.L., et al. A Systematic Review on the Role of Imaging in Early Recurrent Prostate Cancer. Eur Urol Oncol, 2019. 2: 47.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30929846

823. van der Poel, H., et al. The role of MRI for detection and staging of radio- and focal therapyrecurrent prostate cancer. World J Urol, 2019. 37: 1485.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30788590
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020 163

824. Boorjian, S.A., et al. Radiation therapy after radical prostatectomy: impact on metastasis and survival. J Urol, 2009. 182: 2708.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19836762

825. Stish, B.J., et al. Improved Metastasis-Free and Survival Outcomes With Early Salvage Radiotherapy in Men With Detectable Prostate-Specific Antigen After Prostatectomy for Prostate Cancer. J Clin Oncol, 2016. 34: 3864.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27480153

826. Pfister, D., et al. Early salvage radiotherapy following radical prostatectomy. Eur Urol, 2014. 65: 1034.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23972524

827. Siegmann, A., et al. Salvage radiotherapy after prostatectomy - what is the best time to treat? Radiother Oncol, 2012. 103: 239.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22119375

828. Ohri, N., et al. Can early implementation of salvage radiotherapy for prostate cancer improve the therapeutic ratio? A systematic review and regression meta-analysis with radiobiological modelling. Eur J Cancer, 2012. 48: 837.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21945099

829. Trock, B.J., et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. Jama, 2008. 299: 2760.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18560003

830. Boorjian, S.A., et al. Long-term risk of clinical progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy: the impact of time from surgery to recurrence. Eur Urol, 2011. 59: 893.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21388736

831. Sweeney, C., et al. The Development of Intermediate Clinical Endpoints in Cancer of the Prostate (ICECaP). J Natl Cancer Inst, 2015. 107: djv261.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26409187

832. Xie, W., et al. Metastasis-Free Survival Is a Strong Surrogate of Overall Survival in Localized Prostate Cancer. J Clin Oncol, 2017. 35: 3097.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28796587

833. Bartkowiak, D., et al. Prostate-specific antigen after salvage radiotherapy for postprostatectomy biochemical recurrence predicts long-term outcome including overall survival. Acta Oncol, 2018. 57: 362.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28816074

834. Soto, D.E., et al. Concurrent androgen deprivation therapy during salvage prostate radiotherapy improves treatment outcomes in high-risk patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. 82: 1227.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21549519

835. Tendulkar, R.D., et al. Contemporary Update of a Multi-Institutional Predictive Nomogram for Salvage Radiotherapy After Radical Prostatectomy. J Clin Oncol, 2016. 34: 3648.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27528718

836. Jackson, W.C., et al. Combining prostate-specific antigen nadir and time to nadir allows for early identification of patients at highest risk for development of metastasis and death following salvage radiation therapy. Pract Radiat Oncol, 2014. 4: 99.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24890350

837. Shipley, W., et al. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. N Eng J Med, 2017. 376: 417.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28146658

838. Carrie, C., et al. Short-term androgen deprivation therapy combined with radiotherapy as salvage treatment after radical prostatectomy for prostate cancer (GETUG-AFU 16): a 112-month follow-up of a phase 3, randomised trial. Lancet Oncol, 2019. 20: 1740.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27160475

839. Spratt, D.E., et al. A Systematic Review and Framework for the Use of Hormone Therapy with Salvage Radiation Therapy for Recurrent Prostate Cancer. Eur Urol, 2018. 73: 156.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28716370

840. Gandaglia, G., et al. Use of Concomitant Androgen Deprivation Therapy in Patients Treated with Early Salvage Radiotherapy for Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy: Long-term Results from a Large, Multi-institutional Series. Eur Urol, 2018. 73: 512.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29229176

841. Fossati, N., et al. Assessing the Role and Optimal Duration of Hormonal Treatment in Association with Salvage Radiation Therapy After Radical Prostatectomy: Results from a Multi-Institutional Study. Eur Urol, 2019. 76: 443.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30799187164
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020

842. Michalski, J.M., et al. Development of RTOG consensus guidelines for the definition of the clinical target volume for postoperative conformal radiation therapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. 76: 361.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19394158

843. Poortmans, P., et al. Guidelines for target volume definition in post-operative radiotherapy for prostate cancer, on behalf of the EORTC Radiation Oncology Group. Radiother Oncol, 2007. 84: 121.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17706307

844. Wiltshire, K.L., et al. Anatomic boundaries of the clinical target volume (prostate bed) after radical prostatectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. 69: 1090.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17967303

845. Sassowsky, M., et al. Use of EORTC target definition guidelines for dose-intensified salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer: results of the quality assurance program of the randomized trial SAKK 09/10. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013. 87: 534.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23972722

846. Gay, H.A., et al. Pelvic normal tissue contouring guidelines for radiation therapy: a Radiation Therapy Oncology Group consensus panel atlas. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. 83: e353.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22483697

847. Ramey, S.J., et al. Multi-institutional Evaluation of Elective Nodal Irradiation and/or Androgen Deprivation Therapy with Postprostatectomy Salvage Radiotherapy for Prostate Cancer. Eur Urol, 2018. 74: 99.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29128208

848. Pisansky, T.M., et al. Salvage Radiation Therapy Dose Response for Biochemical Failure of Prostate Cancer After Prostatectomy-A Multi-Institutional Observational Study. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016. 96: 1046.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27745980

849. King, C.R. The dose-response of salvage radiotherapy following radical prostatectomy: A systematic review and meta-analysis. Radiother Oncol, 2016. 121: 199.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27863963

850. Fossati, N., et al. Assessing the Optimal Timing for Early Salvage Radiation Therapy in Patients with Prostate-specific Antigen Rise After Radical Prostatectomy. Eur Urol, 2016. 69: 728.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26497924

851. Fossati, N., et al. Long-term Impact of Adjuvant Versus Early Salvage Radiation Therapy in pT3N0 Prostate Cancer Patients Treated with Radical Prostatectomy: Results from a Multi-institutional Series. Eur Urol, 2017. 71: 886.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27484843

852. Abugharib, A., et al. Very Early Salvage Radiotherapy Improves Distant Metastasis-Free Survival. J Urol, 2017. 197: 662.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27614333

853. Fiorino, C., et al. Predicting the 5-Year Risk of Biochemical Relapse After Postprostatectomy Radiation Therapy in >/=PT2, pN0 Patients With a Comprehensive Tumor Control Probability Model. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016. 96: 333.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27497691

854. Ghadjar, P., et al. Acute Toxicity and Quality of Life After Dose-Intensified Salvage Radiation Therapy for Biochemically Recurrent Prostate Cancer After Prostatectomy: First Results of the Randomized Trial SAKK 09/10. J Clin Oncol, 2015. 33: 4158.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26527774

855. Ghadjar, P., et al. Impact of dose intensified salvage radiation therapy on urinary continence recovery after radical prostatectomy: Results of the randomized trial SAKK 09/10. Radiother Oncol, 2018. 126: 257.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29103826

856. Goenka, A., et al. Improved toxicity profile following high-dose postprostatectomy salvage radiation therapy with intensity-modulated radiation therapy. Eur Urol, 2011. 60: 1142.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21855208

857. Ost, P., et al. High-dose salvage intensity-modulated radiotherapy with or without androgen deprivation after radical prostatectomy for rising or persisting prostate-specific antigen: 5-year results. Eur Urol, 2011. 60: 842.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21514039

858. Buscariollo, D.L., et al. Long-term results of adjuvant versus early salvage postprostatectomy radiation: A large single-institutional experience. Pract Radiat Oncol, 2017. 7: e125.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28274403
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020 165

859. Hwang, W.L., et al. Comparison Between Adjuvant and Early-Salvage Postprostatectomy Radiotherapy for Prostate Cancer With Adverse Pathological Features. JAMA Oncol, 2018. 4: e175230.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29372236

860. Heidenreich, A., et al. [Radical salvage prostatectomy : Treatment of local recurrence of prostate cancer after radiotherapy]. Urologe A, 2008. 47: 1441.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18806991

861. Ahlering, T.E., et al. Salvage surgery plus androgen deprivation for radioresistant prostatic adenocarcinoma. J Urol, 1992. 147: 900.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1538492

862. Zincke, H. Radical prostatectomy and exenterative procedures for local failure after radiotherapy with curative intent: comparison of outcomes. J Urol, 1992. 147: 894.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1538491

863. Lerner, S.E., et al. Critical evaluation of salvage surgery for radio-recurrent/resistant prostate cancer. J Urol, 1995. 154: 1103.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7543608

864. Rogers, E., et al. Salvage radical prostatectomy: outcome measured by serum prostate specific antigen levels. J Urol, 1995. 153: 104.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7526002

865. Garzotto, M., et al. Androgen deprivation with salvage surgery for radiorecurrent prostate cancer: results at 5-year followup. J Urol, 1998. 159: 950.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9474190

866. Vaidya, A., et al. Salvage radical prostatectomy for radiorecurrent prostate cancer: morbidity revisited. J Urol, 2000. 164: 1998.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11061900

867. Stephenson, A.J., et al. Morbidity and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiation therapy. J Urol, 2004. 172: 2239.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15538239

868. Heidenreich, A., et al. [Functional and oncological outcome of salvage prostatectomy of locally recurrent prostate cancer following radiation therapy]. Urologe A, 2006. 45: 474.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16465521

869. Heidenreich, A., et al. Prognostic parameters, complications, and oncologic and functional outcome of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after 21st-century radiotherapy. Eur Urol, 2010. 57: 437.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19303197

870. Chade, D.C., et al. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. Eur Urol, 2012. 61: 961.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22280856

871. Sanderson, K.M., et al. Salvage radical prostatectomy: quality of life outcomes and long-term oncological control of radiorecurrent prostate cancer. J Urol, 2006. 176: 2025.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17070244

872. Leonardo, C., et al. Salvage radical prostatectomy for recurrent prostate cancer after radiation therapy. Int J Urol, 2009. 16: 584.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19453762

873. Chade, D.C., et al. Salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a multiinstitutional collaboration. Eur Urol, 2011. 60: 205.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21420229

874. Mandel, P., et al. Salvage radical prostatectomy for recurrent prostate cancer: verification of European Association of Urology guideline criteria. BJU Int, 2016. 117: 55.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25711672

875. Gotto, G.T., et al. Impact of prior prostate radiation on complications after radical prostatectomy. J Urol, 2010. 184: 136.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20478594

876. Ward, J.F., et al. Salvage surgery for radiorecurrent prostate cancer: contemporary outcomes. J Urol, 2005. 173: 1156.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758726

877. Philippou, Y., et al. Comparative Oncologic and Toxicity Outcomes of Salvage Radical Prostatectomy Versus Nonsurgical Therapies for Radiorecurrent Prostate Cancer: A Meta- Regression Analysis. Eur Urol Focus, 2016. 2: 158.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28723532166
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020

878. Ismail, M., et al. Salvage cryotherapy for recurrent prostate cancer after radiation failure: a prospective case series of the first 100 patients. BJU Int, 2007. 100: 760.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17662081

879. Pisters, L.L., et al. Salvage prostate cryoablation: initial results from the cryo on-line data registry. J Urol, 2008. 180: 559.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18554664

880. Pisters, L.L., et al. Locally recurrent prostate cancer after initial radiation therapy: a comparison of salvage radical prostatectomy versus cryotherapy. J Urol, 2009. 182: 517.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19524984

881. Bahn, D.K., et al. Salvage cryosurgery for recurrent prostate cancer after radiation therapy: a sevenyear follow-up. Clin Prostate Cancer, 2003. 2: 111.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15040872

882. Williams, A.K., et al. Disease-free survival following salvage cryotherapy for biopsy-proven radiorecurrent prostate cancer. Eur Urol, 2011. 60: 405.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21185115

883. Spiess, P.E., et al. A pretreatment nomogram predicting biochemical failure after salvage cryotherapy for locally recurrent prostate cancer. BJU Int, 2010. 106: 194.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19922545

884. Cespedes, R.D., et al. Long-term followup of incontinence and obstruction after salvage cryosurgical ablation of the prostate: results in 143 patients. J Urol, 1997. 157: 237.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8976261

885. Mouraviev, V., et al. Salvage cryoablation for locally recurrent prostate cancer following primary radiotherapy. Eur Urol, 2012. 61: 1204.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22421081

886. Pisters, L.L., et al. The efficacy and complications of salvage cryotherapy of the prostate. J Urol, 1997. 157: 921.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9072600

887. Ahmad, I., et al. Prostate gland lengths and iceball dimensions predict micturition functional outcome following salvage prostate cryotherapy in men with radiation recurrent prostate cancer. PLoS One, 2013. 8: e69243.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23950886

888. Chen, C.P., et al. Salvage HDR brachytherapy for recurrent prostate cancer after previous definitive radiation therapy: 5-year outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013. 86: 324.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23474112

889. Burri, R.J., et al. Long-term outcome and toxicity of salvage brachytherapy for local failure after initial radiotherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. 77: 1338.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20138442

890. Gomez-Veiga, F., et al. Brachytherapy for the treatment of recurrent prostate cancer after radiotherapy or radical prostatectomy. BJU Int, 2012. 109 Suppl 1: 17.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22239225

891. Yamada, Y., et al. A Phase II study of salvage high-dose-rate brachytherapy for the treatment of locally recurrent prostate cancer after definitive external beam radiotherapy. Brachytherapy, 2014. 13: 111.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24373762

892. Lee, B., et al. Feasibility of high-dose-rate brachytherapy salvage for local prostate cancer recurrence after radiotherapy: the University of California-San Francisco experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. 67: 1106.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17197119

893. Moman, M.R., et al. Treatment outcome and toxicity after salvage 125-I implantation for prostate cancer recurrences after primary 125-I implantation and external beam radiotherapy. Brachytherapy, 2010. 9: 119.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19850536

894. Colombel M, et al. Clinical results of the prostate HIFU project. Eur Urol Suppl, 2006: 491.
https://www.eu-openscience.europeanurology.com/article/S1569-9056(06)00023-6/pdf

895. Uchida, T., et al. High-intensity focused ultrasound as salvage therapy for patients with recurrent prostate cancer after external beam radiation, brachytherapy or proton therapy. BJU Int, 2011. 107: 378.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21265984

896. Berge, V., et al. Health-related quality of life after salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) treatment for locally radiorecurrent prostate cancer. Int J Urol, 2011. 18: 646.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21771102
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020 167

897. Crouzet, S., et al. Salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) for locally recurrent prostate cancer after failed radiation therapy: Multi-institutional analysis of 418 patients. BJU Int, 2017. 119: 896.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28063191

898. Karnes, R.J., et al. Salvage lymph node dissection for prostate cancer nodal recurrence detected by 11C-choline positron emission tomography/computerized tomography. J Urol, 2015. 193: 111.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25150640

899. Suardi, N., et al. Long-term outcomes of salvage lymph node dissection for clinically recurrent prostate cancer: results of a single-institution series with a minimum follow-up of 5 years. Eur Urol, 2015. 67: 299.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24571959

900. Tilki, D., et al. Salvage lymph node dissection for nodal recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. J Urol, 2015. 193: 484.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25180792

901. Rigatti, P., et al. Pelvic/retroperitoneal salvage lymph node dissection for patients treated with radical prostatectomy with biochemical recurrence and nodal recurrence detected by [11C]choline positron emission tomography/computed tomography. Eur Urol, 2011. 60: 935.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21840116

902. Ost, P., et al. Metastasis-directed therapy of regional and distant recurrences after curative treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. Eur Urol, 2015. 67: 852.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25240974

903. Rischke, H.C., et al. Adjuvant radiotherapy after salvage lymph node dissection because of nodal relapse of prostate cancer versus salvage lymph node dissection only. Strahlenther Onkol, 2015. 191: 310.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25326142

904. Ploussard, G., et al. Management of Node Only Recurrence after Primary Local Treatment for Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature. J Urol, 2015. 194: 983.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25963190

905. van den Bergh, R.C., et al. Role of Hormonal Treatment in Prostate Cancer Patients with Nonmetastatic Disease Recurrence After Local Curative Treatment: A Systematic Review. Eur Urol, 2016. 69: 802.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26691493

906. Duchesne, G.M., et al. Timing of androgen-deprivation therapy in patients with prostate cancer with a rising PSA (TROG 03.06 and VCOG PR 01-03 [TOAD]): a randomised, multicentre, non-blinded, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2016. 17: 727.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27155740

907. Siddiqui, S.A., et al. Timing of androgen deprivation therapy and its impact on survival after radical prostatectomy: a matched cohort study. J Urol, 2008. 179: 1830.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18353378

908. Crook, J.M., et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. N Engl J Med, 2012. 367: 895.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22931259

909. Levine, G.N., et al. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: endorsed by the American Society for Radiation Oncology. Circulation, 2010. 121: 833.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20124128

910. O'Farrell, S., et al. Risk and Timing of Cardiovascular Disease After Androgen-Deprivation Therapy in Men With Prostate Cancer. J Clin Oncol, 2015. 33: 1243.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25732167

911. James, N.D., et al. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the "Docetaxel Era": Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). Eur Urol, 2015. 67: 1028.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25301760

912. Glass, T.R., et al. Metastatic carcinoma of the prostate: identifying prognostic groups using recursive partitioning. J Urol, 2003. 169: 164.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478127

913. Gravis, G., et al. Prognostic Factors for Survival in Noncastrate Metastatic Prostate Cancer: Validation of the Glass Model and Development of a Novel Simplified Prognostic Model. Eur Urol, 2015. 68: 196.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25277272

914. 168 PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020 914. Gravis, G., et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. Eur Urol, 2016. 70: 256.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26610858

915. Sweeney, C.J., et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med, 2015. 373: 737.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26244877

916. Kyriakopoulos, C.E., et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. J Clin Oncol, 2018. 36: 1080.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29384722

917. Gravis, G., et al. Burden of Metastatic Castrate Naive Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 Studies. Eur Urol, 2018. 73: 847.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29475737

918. Parker, C.C., et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. Lancet, 2018. 392: 2353.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30355464

919. Hussain, M., et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). J Clin Oncol, 2006. 24: 3984.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921051

920. Harshman, L.C., et al. Seven-Month Prostate-Specific Antigen Is Prognostic in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer Treated With Androgen Deprivation With or Without Docetaxel. J Clin Oncol, 2018. 36: 376.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29261442

921. Fizazi, K., et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med, 2017. 377: 352.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28578607

922. Kunath, F., et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormonereleasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2014. 6: CD009266.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24979481

923. Niraula, S., et al. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials. J Clin Oncol, 2013. 31: 2029.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23630216

924. Botrel, T.E., et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation for locally advanced, recurrent or metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Urol, 2014. 14: 9.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24460605

925. Tsai, H.T., et al. Efficacy of intermittent androgen deprivation therapy vs conventional continuous androgen deprivation therapy for advanced prostate cancer: a meta-analysis. Urology, 2013. 82: 327.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23896094

926. Brungs, D., et al. Intermittent androgen deprivation is a rational standard-of-care treatment for all stages of progressive prostate cancer: results from a systematic review and meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2014. 17: 105.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24686773

927. Magnan, S., et al. Intermittent vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol, 2015. 1: 1261.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26378418

928. Hussain, M., et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. N Engl J Med, 2013. 368: 1314.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23550669

929. Hussain, M., et al. Evaluating Intermittent Androgen-Deprivation Therapy Phase III Clinical Trials: The Devil Is in the Details. J Clin Oncol, 2016. 34: 280.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26552421

930. Verhagen, P.C., et al. Intermittent versus continuous cyproterone acetate in bone metastatic prostate cancer: results of a randomized trial. World J Urol, 2014. 32: 1287.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24258313
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020 169

931. Calais da Silva, F., et al. Locally advanced and metastatic prostate cancer treated with intermittent androgen monotherapy or maximal androgen blockade: results from a randomised phase 3 study by the South European Uroncological Group. Eur Urol, 2014. 66: 232.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23582949

932. Nair, B., et al. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2002: CD003506.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11869665

933. Kunath, F., et al. Early versus deferred standard androgen suppression therapy for advanced hormone-sensitive prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2019. 6: CD003506.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31194882

934. Eisenberger, M.A., et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. N Engl J Med, 1998. 339: 1036.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9761805

935. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet, 2000. 355: 1491.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10801170

936. Schmitt, B., et al. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2000: CD001526.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796804

937. Akaza, H., et al. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. Cancer, 2009. 115: 3437.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19536889

938. Gravis, G., et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2013. 14: 149.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23306100

939. Smith, T.J., et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol, 2015. 33: 3199.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26169616

940. Sathianathen, N.J., et al. Taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2018. 10: CD012816.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30320443

941. Clarke, N.W., et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. Ann Oncol, 2019.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31560068

942. Rydzewska, L.H.M., et al. Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer, 2017. 84: 88.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28800492

943. Hoyle, A.P., et al. Abiraterone in "High-" and "Low-risk" Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. Eur Urol, 2019. 76: 719.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31447077

944. Chi, K.N., et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med, 2019. 381: 13.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31150574

945. Davis, I.D., et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med, 2019. 381: 121.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31157964

946. Armstrong, A.J., et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. J Clin Oncol, 2019. 37: 2974.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31329516

947. Sydes, M.R., et al. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. Ann Oncol, 2018. 29: 1235.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29529169170
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020

948. Wallis, C.J.D., et al. Comparison of Abiraterone Acetate and Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy in High-risk and Metastatic Hormone-naive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Eur Urol, 2018. 73: 834.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29037513

949. Vale, C.L., et al. What is the optimal systemic treatment of men with metastatic, hormone-naive prostate cancer? A STOPCAP systematic review and network meta-analysis. Ann Oncol, 2018. 29: 1249.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29788164

950. Boeve, L.M.S., et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a

Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. Eur Urol, 2019. 75: 410.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30266309

951. Burdett, S., et al. Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A STOPCAP Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol, 2019. 76: 115.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30826218

952. Ost, P., et al. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. J Clin Oncol, 2018. 36: 446.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29240541

953. Eisenhauer, E.A., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer, 2009. 45: 228.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19097774

954. de Wit, R., et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med, 2019. 381: 2506.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31566937

955. Loriot, Y., et al. Prior long response to androgen deprivation predicts response to next-generation androgen receptor axis targeted drugs in castration resistant prostate cancer. Eur J Cancer, 2015. 51: 1946.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26208462

956. Khalaf, D.J., et al. Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial. Lancet Oncol, 2019. 20: 1730.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31727538

957. Chen, W.S., et al. Genomic Drivers of Poor Prognosis and Enzalutamide Resistance in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. Eur Urol, 2019. 76: 562.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30928160

958. Hussain, M., et al. LBA12_PR PROfound: Phase III study of olaparib versus enzalutamide or abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with homologous recombination repair (HRR) gene alterations. Ann Oncol, 2019. 30.
https://academic.oup.com/annonc/article/30/Supplement_5/mdz394.039/5578009

959. FDA. pembrolizumab (KEYTRUDA). 2016. 2020.
https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/pembrolizumab-keytruda

960. Le, D.T., et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. N Engl J Med, 2015. 372: 2509.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26028255

961. Smith, M.R., et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. J Clin Oncol, 2005. 23: 2918.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15860850

962. Smith, M.R., et al. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. Cancer, 2011. 117: 2077.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21523719

963. Crawford, E.D., et al. Challenges and recommendations for early identification of metastatic disease in prostate cancer. Urology, 2014. 83: 664.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24411213

964. Smith, M.R., et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. N Engl J Med, 2018. 378: 1408.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29420164
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020 171

965. Hussain, M., et al. Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. J Clin Oncol, 1994. 12: 1868.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8083710

966. Taylor, C.D., et al. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. J Clin Oncol, 1993. 11: 2167.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8229130

967. Petrylak, D.P., et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med, 2004. 351: 1513.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470214

968. Berthold, D.R., et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. J Clin Oncol, 2008. 26: 242.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182665

969. Tannock, I.F., et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med, 2004. 351: 1502.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470213

970. Ryan, C.J., et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med, 2013. 368: 138.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23228172

971. Rathkopf, D.E., et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). Eur Urol, 2014. 66: 815.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24647231

972. Ryan, C.J., et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol, 2015. 16: 152.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25601341

973. Beer, T.M., et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med, 2014. 371: 424.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24881730

974. Kantoff, P.W., et al. Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a Poxviralbased PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol, 2010. 28: 1099.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20100959

975. Kantoff, P.W., et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med, 2010. 363: 411.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818862

976. Small, E.J., et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. J Clin Oncol, 2006. 24: 3089.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16809734

977. Roviello, G., et al. Targeting the androgenic pathway in elderly patients with castration-resistant prostate cancer: A meta-analysis of randomized trials. Medicine (Baltimore), 2016. 95: e4636.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27787354

978. Graff, J.N., et al. Efficacy and safety of enzalutamide in patients 75 years or older with chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer: results from PREVAIL. Ann Oncol, 2016. 27: 286.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26578735

979. Evans, C.P., et al. The PREVAIL Study: Primary Outcomes by Site and Extent of Baseline Disease for Enzalutamide-treated Men with Chemotherapy-naive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. Eur Urol, 2016. 70: 675.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27006332

980. 980. Alumkal, J.J., et al. Effect of Visceral Disease Site on Outcomes in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Treated With Enzalutamide in the PREVAIL Trial. Clin Genitourin Cancer, 2017. 15: 610.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28344102

981. Shore, N.D., et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. Lancet Oncol, 2016. 17: 153.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26774508172
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020

982. Beer, T.M., et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. Eur Urol, 2017. 71: 151.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27477525

983. Scher, H.I., et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. J Clin Oncol, 2016. 34: 1402.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26903579

984. Armstrong, A.J., et al. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castrationresistant metastatic prostate cancer. Clin Cancer Res, 2010. 16: 203.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008841

985. Italiano, A., et al. Docetaxel-based chemotherapy in elderly patients (age 75 and older) with castration-resistant prostate cancer. Eur Urol, 2009. 55: 1368.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18706755

986. Horgan, A.M., et al. Tolerability and efficacy of docetaxel in older men with metastatic castrateresistant prostate cancer (mCRPC) in the TAX 327 trial. J Geriatr Oncol, 2014. 5: 119.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24495703

987. Kellokumpu-Lehtinen, P.L., et al. 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2013. 14: 117.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23294853

988. Fizazi, K., et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol, 2012. 13: 983.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22995653

989. de Bono, J.S., et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med, 2011. 364: 1995.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21612468

990. Parker, C., et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med, 2013. 369: 213.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23863050

991. Bahl, A., et al. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. Ann Oncol, 2013. 24: 2402.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23723295

992. de Bono, J.S., et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet, 2010. 376: 1147.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888992

993. Scher, H.I., et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med, 2012. 367: 1187.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22894553

994. Scher, H.I., et al. Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target. J Natl Cancer Inst, 1996. 88: 1623.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8931606

995. Sartor, A., et al. Cabazitaxel vs docetaxel in chemotherapy-naive (CN) patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): A three-arm phase III study (FIRSTANA). J Clin Oncol 2016. 34: Abstract 5006.
https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.5006

996. Eisenberger, M., et al. Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m(2)) and the Currently Approved Dose (25 mg/m(2)) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration- Resistant Prostate Cancer-PROSELICA. J Clin Oncol, 2017. 35: 3198.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28809610

997. Di Lorenzo, G., et al. Peg-filgrastim and cabazitaxel in prostate cancer patients. Anticancer Drugs, 2013. 24: 84.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23044721

998. Hoskin, P., et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. Lancet Oncol, 2014. 15: 1397.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25439694

999. European Medicines Agency (EMA). EMA restricts use of prostate cancer medicine Xofigo. 2018.
https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-restricts-use-prostate-cancer-medicine-xofigo
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020 173

1000. Smith, M., et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2019. 20: 408.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30738780

1001. de Bono, J.S., et al. Subsequent Chemotherapy and Treatment Patterns After Abiraterone Acetate in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Post Hoc Analysis of COU-AA-302. Eur Urol, 2017. 71: 656.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27402060

1002. Badrising, S., et al. Clinical activity and tolerability of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer who progress after docetaxel and abiraterone treatment. Cancer, 2014. 120: 968.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24382803

1003. Zhang, T., et al. Enzalutamide versus abiraterone acetate for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer. Expert Opin Pharmacother, 2015. 16: 473.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25534660

1004. Antonarakis, E.S., et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. N Engl J Med, 2014. 371: 1028.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25184630

1005. Attard, G., et al. Abiraterone Alone or in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration- Resistant Prostate Cancer With Rising Prostate-Specific Antigen During Enzalutamide Treatment. J Clin Oncol, 2018. 36: 2639.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30028657

1006. Mateo, J., et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med, 2015. 373: 1697.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26510020

1007. Clarke, N., et al. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol, 2018. 19: 975.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29880291

1008. Serafini, A.N. Current status of systemic intravenous radiopharmaceuticals for the treatment of painful metastatic bone disease. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1994. 30: 1187.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7525518

1009. Ballinger, J.R. Theranostic radiopharmaceuticals: established agents in current use. Br J Radiol, 2018. 91: 20170969.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29474096

1010. Emmett, L., et al. Lutetium (177) PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. J Med Radiat Sci, 2017. 64: 52.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28303694

1011. Calopedos, R.J.S., et al. Lutetium-177-labelled anti-prostate-specific membrane antigen antibody and ligands for the treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2017. 20: 352. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28440324

1012. Hofman, M.S., et al. [(177)Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol, 2018. 19: 825. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29752180

1013. Emmett, L., et al. Results of a Prospective Phase 2 Pilot Trial of (177)Lu-PSMA-617 Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Including Imaging Predictors of Treatment Response and Patterns of Progression. Clin Genitourin Cancer, 2019. 17: 15. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30425003

1014. Gillessen, S., et al. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. Ann Oncol, 2015. 26: 1589. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27141017

1015. Aggarwal, R., et al. Heterogeneous Flare in Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography Tracer Uptake with Initiation of Androgen Pathway Blockade in Metastatic Prostate Cancer. Eur Urol Oncol, 2018. 1: 78. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31100231174
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020

1016. Payne, H., et al. Prostate-specific antigen: an evolving role in diagnosis, monitoring, and treatment evaluation in prostate cancer. Urol Oncol, 2011. 29: 593. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20060331

1017. Pezaro, C.J., et al. Visceral disease in castration-resistant prostate cancer. Eur Urol, 2014. 65: 270. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24295792

1018. Ohlmann C, et al. Second-line chemotherapy with docetaxel for prostate-specific antigen relapse in men with hormone refractory prostate cancer previously treated with docetaxel based chemotherapy. Eur Urol Suppl 2006. 5: abstract #289. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2005.23.16_suppl.4682

1019. Gillessen, S., et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. Eur Urol, 2018. 73: 178. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28655541

1020. Rao, K., et al. Uro-oncology multidisciplinary meetings at an Australian tertiary referral centre-- impact on clinical decision-making and implications for patient inclusion. BJU Int, 2014. 114 Suppl 1: 50. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25070295

1021. Cereceda, L.E., et al. Management of vertebral metastases in prostate cancer: a retrospective analysis in 119 patients. Clin Prostate Cancer, 2003. 2: 34. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15046682

1022. Chaichana, K.L., et al. Outcome following decompressive surgery for different histological types of metastatic tumors causing epidural spinal cord compression. Clinical article. J Neurosurg Spine, 2009. 11: 56. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19569942

1023. Hoskin, P., et al. A Multicenter Randomized Trial of Ibandronate Compared With Single-Dose Radiotherapy for Localized Metastatic Bone Pain in Prostate Cancer. J Natl Cancer Inst, 2015. 107. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26242893

1024. Frankel, B.M., et al. Percutaneous vertebral augmentation: an elevation in adjacent-level fracture risk in kyphoplasty as compared with vertebroplasty. Spine J, 2007. 7: 575. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17905320

1025. Dutka, J., et al. Time of survival and quality of life of the patients operatively treated due to pathological fractures due to bone metastases. Ortop Traumatol Rehabil, 2003. 5: 276. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18034018

1026. Frankel, B.M., et al. Segmental polymethylmethacrylate-augmented pedicle screw fixation in patients with bone softening caused by osteoporosis and metastatic tumor involvement: a clinical evaluation. Neurosurgery, 2007. 61: 531. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17881965

1027. Lawton, A.J., et al. Assessment and Management of Patients With Metastatic Spinal Cord Compression: A Multidisciplinary Review. J Clin Oncol, 2019. 37: 61. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30395488

1028. Saad, F., et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormonerefractory metastatic prostate carcinoma. J Natl Cancer Inst, 2002. 94: 1458. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12359855

1029. Fizazi, K., et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. Lancet, 2011. 377: 813. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21353695

1030. Smith, M.R., et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. Lancet, 2012. 379: 39. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22093187

1031. Marco, R.A., et al. Functional and oncological outcome of acetabular reconstruction for the treatment of metastatic disease. J Bone Joint Surg Am, 2000. 82: 642. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10819275

1032. Stopeck, A.T., et al. Safety of long-term denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer. Support Care Cancer, 2016. 24: 447. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26335402

1033. Aapro, M., et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. Ann Oncol, 2008. 19: 420. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906299

1034. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. ed. S. Otto. 2015, Berlin Heidelberg. PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020 175

1035. European Medicine Agency (E.M.A.). Xgeva. 2019. 2020. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xgeva

1036. Stopeck, A.T., et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. J Clin Oncol, 2010. 28: 5132. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21060033

1037. Body, J.J., et al. Hypocalcaemia in patients with metastatic bone disease treated with denosumab. Eur J Cancer, 2015. 51: 1812. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26093811

1038. Rice, S.M., et al. Depression and Prostate Cancer: Examining Comorbidity and Male-Specific Symptoms. Am J Mens Health, 2018. 12: 1864. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29957106

1039. van Stam, M.A., et al. Prevalence and correlates of mental health problems in prostate cancer survivors: A case-control study comparing survivors with general population peers. Urol Oncol, 2017. 35: 531 e1. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28457651

1040. Horwitz, E.M., et al. Definitions of biochemical failure that best predict clinical failure in patients with prostate cancer treated with external beam radiation alone: a multi-institutional pooled analysis. J Urol, 2005. 173: 797. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711272

1041. Stamey, T.A., et al. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. J Urol, 1989. 141: 1076.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2468795

1042. Shen, S., et al. Ultrasensitive serum prostate specific antigen nadir accurately predicts the risk of early relapse after radical prostatectomy. J Urol, 2005. 173: 777.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711268

1043. Eisenberg, M.L., et al. Prognostic implications of an undetectable ultrasensitive prostate-specific antigen level after radical prostatectomy. Eur Urol, 2010. 57: 622.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19375843

1044. Teeter, A.E., et al. Does Early Prostate Specific Antigen Doubling Time after Radical Prostatectomy, Calculated Prior to Prostate Specific Antigen Recurrence, Correlate with Prostate Cancer Outcomes? A Report from the SEARCH Database Group. J Urol, 2018. 199: 713.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28870860

1045. Grivas, N., et al. Ultrasensitive prostate-specific antigen level as a predictor of biochemical progression after robot-assisted radical prostatectomy: Towards risk adapted follow-up. J Clin Lab Anal, 2019. 33: e22693.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30365194

1046. Ray, M.E., et al. PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. 64: 1140.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16198506

1047. Hancock, S.L., et al. Prostate specific antigen after radiotherapy for prostate cancer: a reevaluation of long-term biochemical control and the kinetics of recurrence in patients treated at Stanford University. J Urol, 1995. 154: 1412.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7544843

1048. Oefelein, M.G., et al. The incidence of prostate cancer progression with undetectable serum prostate specific antigen in a series of 394 radical prostatectomies. J Urol, 1995. 154: 2128.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7500474

1049. Doneux, A., et al. The utility of digital rectal examination after radical radiotherapy for prostate cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2005. 17: 172.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15901001

1050. Chaplin, B.J., et al. Digital rectal examination is no longer necessary in the routine follow-up of men with undetectable prostate specific antigen after radical prostatectomy: the implications for followup. Eur Urol, 2005. 48: 906.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16126322

1051. Warren, K.S., et al. Is routine digital rectal examination required for the followup of prostate cancer? J Urol, 2007. 178: 115.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17499293

1052. Bryce, A.H., et al. Radiographic progression with nonrising PSA in metastatic castration-resistant prostate cancer: post hoc analysis of PREVAIL. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2017. 20: 221.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28117385176
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020

1053. Muoio, B., et al. The role of serum neuron-specific enolase in patients with prostate cancer: a systematic review of the recent literature. Int J Biol Markers, 2018. 33: 10.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28885659

1054. Hong, P., et al. Prognostic role of chromogranin A in castration-resistant prostate cancer: A metaanalysis. Asian J Androl, 2018. 20: 561.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30084431

1055. Giridhar, K.V., et al. Serum chromogranin-A-based prognosis in metastatic castration-resistant prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2018. 21: 431.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29858590

1056. Beer, T.M., et al. The prognostic value of hemoglobin change after initiating androgen-deprivation therapy for newly diagnosed metastatic prostate cancer: A multivariate analysis of Southwest Oncology Group Study 8894. Cancer, 2006. 107: 489.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16804926

1057. Daniell, H.W. Osteoporosis due to androgen deprivation therapy in men with prostate cancer. Urology, 2001. 58: 101.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11502461

1058. Miller, P.D., et al. Prostate specific antigen and bone scan correlation in the staging and monitoring of patients with prostatic cancer. Br J Urol, 1992. 70: 295.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1384920

1059. Rouleau, M., et al. Discordance between testosterone measurement methods in castrated prostate cancer patients. Endocr Connect, 2019. 8: 132.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30673630

1060. Morote, J., et al. Serum Testosterone Levels in Prostate Cancer Patients Undergoing Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonist Therapy. Clin Genitourin Cancer, 2018. 16: e491.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29198640

1061. Iacovelli, R., et al. The Cardiovascular Toxicity of Abiraterone and Enzalutamide in Prostate Cancer. Clin Genitourin Cancer, 2018. 16: e645.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29339044

1062. Conde, F.A., et al. Risk factors for male osteoporosis. Urol Oncol, 2003. 21: 380.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14670549

1063. Hamdy, R.C., et al. Algorithm for the management of osteoporosis. South Med J, 2010. 103: 1009.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818296

1064. Higano, C.S. Bone loss and the evolving role of bisphosphonate therapy in prostate cancer. Urol Oncol, 2003. 21: 392.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14670551

1065. Kanis, J.A., et al. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX--assessment and intervention thresholds for the UK. Osteoporos Int, 2008. 19: 1395.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18751937

1066. Cianferotti, L., et al. The prevention of fragility fractures in patients with non-metastatic prostate cancer: a position statement by the international osteoporosis foundation. Oncotarget, 2017. 8: 75646.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29088899

1067. Thomas, H.R., et al. Association Between Androgen Deprivation Therapy and Patient-reported Depression in Men With Recurrent Prostate Cancer. Clin Genitourin Cancer, 2018. 16: 313.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29866496

1068. Padhani, A.R., et al. Rationale for Modernising Imaging in Advanced Prostate Cancer. Eur Urol Focus, 2017. 3: 223.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28753774

1069. Lecouvet, F.E., et al. Monitoring the response of bone metastases to treatment with Magnetic Resonance Imaging and nuclear medicine techniques: a review and position statement by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer imaging group. Eur J Cancer, 2014. 50: 2519.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25139492

1070. Ulmert, D., et al. A novel automated platform for quantifying the extent of skeletal tumour involvement in prostate cancer patients using the Bone Scan Index. Eur Urol, 2012. 62: 78.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22306323

1071. Padhani, A.R., et al. METastasis Reporting and Data System for Prostate Cancer: Practical Guidelines for Acquisition, Interpretation, and Reporting of Whole-body Magnetic Resonance Imaging-based Evaluations of Multiorgan Involvement in Advanced Prostate Cancer. Eur Urol, 2017. 71: 81.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27317091
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020 177

1072. Howard, L.E., et al. Thresholds for PSA doubling time in men with non-metastatic castrationresistant prostate cancer. BJU Int, 2017. 120: E80.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28371163

1073. Moreira, D.M., et al. Predictors of Time to Metastasis in Castration-resistant Prostate Cancer. Urology, 2016. 96: 171.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27318265

1074. Bourke, L., et al. Survivorship and Improving Quality of Life in Men with Prostate Cancer. Eur Urol, 2015. 68: 374.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25941049

1075. Resnick, M.J., et al. Prostate cancer survivorship care guideline: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement. J Clin Oncol, 2015. 33: 1078.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25667275

1076. Carlsson, S., et al. Surgery-related complications in 1253 robot-assisted and 485 open retropubic radical prostatectomies at the Karolinska University Hospital, Sweden. Urology, 2010. 75: 1092.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20022085

1077. Ficarra, V., et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. Eur Urol, 2009. 55: 1037.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19185977

1078. Rabbani, F., et al. Comprehensive standardized report of complications of retropubic and laparoscopic radical prostatectomy. Eur Urol, 2010. 57: 371.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19945779

1079. Resnick, M.J., et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. N Engl J Med, 2013. 368: 436.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23363497

1080. Parekh, A., et al. Reduced penile size and treatment regret in men with recurrent prostate cancer after surgery, radiotherapy plus androgen deprivation, or radiotherapy alone. Urology, 2013. 81: 130.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23273077

1081. Msezane, L.P., et al. Bladder neck contracture after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: evaluation of incidence and risk factors and impact on urinary function. J Endourol, 2008. 22: 377.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18095861

1082. Chiong, E., et al. Port-site hernias occurring after the use of bladeless radially expanding trocars. Urology, 2010. 75: 574.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19854489

1083. Haglind, E., et al. Corrigendum re: "Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial" [Eur Urol 2015;68:216-25]. Eur Urol, 2017. 72: e81.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28552613

1084. Park, B., et al. Comparison of oncological and functional outcomes of pure versus robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy performed by a single surgeon. Scand J Urol, 2013. 47: 10.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22835035

1085. Donovan, J.L., et al. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. N Engl J Med, 2016. 375: 1425.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27626365

1086. Barocas, D.A., et al. Association Between Radiation Therapy, Surgery, or Observation for Localized Prostate Cancer and Patient-Reported Outcomes After 3 Years. JAMA, 2017. 317: 1126.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28324093

1087. Wallis, C.J., et al. Second malignancies after radiotherapy for prostate cancer: systematic review and meta-analysis. BMJ, 2016. 352: i851.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26936410

1088. Budaus, L., et al. Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer: a critical analysis of the literature. Eur Urol, 2012. 61: 112.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22001105

1089. Nguyen, P.L., et al. Adverse Effects of Androgen Deprivation Therapy and Strategies to Mitigate Them. Eur Urol, 2014: 67(5):825.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25097095

1090. Donovan, K.A., et al. Psychological effects of androgen-deprivation therapy on men with prostate cancer and their partners. Cancer, 2015. 121: 4286.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26372364178
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020

1091. Cherrier, M.M., et al. Cognitive and mood changes in men undergoing intermittent combined androgen blockade for non-metastatic prostate cancer. Psychooncology, 2009. 18: 237.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18636420

1092. Alibhai, S.M., et al. Effects of long-term androgen deprivation therapy on cognitive function over 36 months in men with prostate cancer. Cancer, 2017. 123: 237.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27583806

1093. Herr, H.W., et al. Quality of life of asymptomatic men with nonmetastatic prostate cancer on androgen deprivation therapy. J Urol, 2000. 163: 1743.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799173

1094. Potosky, A.L., et al. Quality-of-life outcomes after primary androgen deprivation therapy: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. J Clin Oncol, 2001. 19: 3750.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11533098

1095. Iversen, P., et al. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of followup. J Urol, 2000. 164: 1579.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025708

1096. Iversen, P., et al. Nonsteroidal antiandrogens: a therapeutic option for patients with advanced prostate cancer who wish to retain sexual interest and function. BJU Int, 2001. 87: 47.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11121992

1097. Boccardo, F., et al. Bicalutamide monotherapy versus flutamide plus goserelin in prostate cancer patients: results of an Italian Prostate Cancer Project study. J Clin Oncol, 1999. 17: 2027.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561254

1098. Walker, L.M., et al. Luteinizing hormone--releasing hormone agonists: a quick reference for prevalence rates of potential adverse effects. Clin Genitourin Cancer, 2013. 11: 375.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23891497

1099. Elliott, S., et al. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: recommendations to improve patient and partner quality of life. J Sex Med, 2010. 7: 2996.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20626600

1100. de Voogt, H.J., et al. Cardiovascular side effects of diethylstilbestrol, cyproterone acetate, medroxyprogesterone acetate and estramustine phosphate used for the treatment of advanced prostatic cancer: results from European Organization for Research on Treatment of Cancer trials 30761 and 30762. J Urol, 1986. 135: 303.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2935644

1101. Irani, J., et al. Efficacy of venlafaxine, medroxyprogesterone acetate, and cyproterone acetate for the treatment of vasomotor hot flushes in men taking gonadotropin-releasing hormone analogues for prostate cancer: a double-blind, randomised trial. Lancet Oncol, 2010. 11: 147.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19963436

1102. Sloan, J.A., et al. Methodologic lessons learned from hot flash studies. J Clin Oncol, 2001. 19: 4280.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11731510

1103. Moraska, A.R., et al. Gabapentin for the management of hot flashes in prostate cancer survivors: a longitudinal continuation Study-NCCTG Trial N00CB. J Support Oncol, 2010. 8: 128.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20552926

1104. Frisk, J., et al. Two modes of acupuncture as a treatment for hot flushes in men with prostate cancer--a prospective multicenter study with long-term follow-up. Eur Urol, 2009. 55: 156.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18294761

1105. Smith, M.R., et al. Risk of clinical fractures after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. J Urol, 2006. 175: 136.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16406890

1106. Cree, M., et al. Mortality and institutionalization following hip fracture. J Am Geriatr Soc, 2000. 48: 283.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10733054

1107. Saylor, P.J., et al. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Urol, 2009. 181: 1998.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19286225

1108. Gonnelli, S., et al. Obesity and fracture risk. Clin Cases Miner Bone Metab, 2014. 11: 9.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25002873

1109. Sieber, P.R., et al. Bicalutamide 150 mg maintains bone mineral density during monotherapy for localized or locally advanced prostate cancer. J Urol, 2004. 171: 2272.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126801
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020 179

1110. Wadhwa, V.K., et al. Bicalutamide monotherapy preserves bone mineral density, muscle strength and has significant health-related quality of life benefits for osteoporotic men with prostate cancer. BJU Int, 2011. 107: 1923.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20950306

1111. Higano, C., et al. Bone mineral density in patients with prostate cancer without bone metastases treated with intermittent androgen suppression. Urology, 2004. 64: 1182.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15596194

1112. Nobes, J.P., et al. A prospective, randomized pilot study evaluating the effects of metformin and lifestyle intervention on patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. BJU Int, 2012. 109: 1495.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21933330

1113. Grundy, S.M., et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation, 2005. 112: 2735.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16157765

1114. Braga-Basaria, M., et al. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. J Clin Oncol, 2006. 24: 3979.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921050

1115. Cheung, A.S., et al. Muscle and bone effects of androgen deprivation therapy: current and emerging therapies. Endocr Relat Cancer, 2014. 21: R371.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25056176

1116. Smith, M.R., et al. Sarcopenia during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. J Clin Oncol, 2012. 30: 3271.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22649143

1117. Saigal, C.S., et al. Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. Cancer, 2007. 110: 1493.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17657815

1118. Lu-Yao, G., et al. Changing patterns in competing causes of death in men with prostate cancer: a population based study. J Urol, 2004. 171: 2285.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126804

1119. Keating, N.L., et al. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. J Natl Cancer Inst, 2010. 102: 39.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19996060

1120. Efstathiou, J.A., et al. Cardiovascular mortality and duration of androgen deprivation for locally advanced prostate cancer: analysis of RTOG 92-02. Eur Urol, 2008. 54: 816.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18243498

1121. Jones, C.U., et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. N Engl J Med, 2011. 365: 107.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21751904

1122. Nguyen, P.L., et al. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials. Jama, 2011. 306: 2359.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22147380

1123. Bourke, L., et al. Endocrine therapy in prostate cancer: time for reappraisal of risks, benefits and cost-effectiveness? Br J Cancer, 2013. 108: 9.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23321508

1124. Blankfield, R.P. Androgen deprivation therapy for prostate cancer and cardiovascular death. JAMA, 2012. 307: 1252; author reply 1252.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22453560

1125. Bosco, C., et al. Quantifying observational evidence for risk of fatal and nonfatal cardiovascular disease following androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis. Eur Urol, 2015. 68: 386.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25484142

1126. Nguyen, P.L., et al. Influence of androgen deprivation therapy on all-cause mortality in men with high-risk prostate cancer and a history of congestive heart failure or myocardial infarction. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. 82: 1411.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21708431

1127. Tsai, H.K., et al. Androgen deprivation therapy for localized prostate cancer and the risk of cardiovascular mortality. J Natl Cancer Inst, 2007. 99: 1516.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17925537180
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020

1128. Albertsen, P.C., et al. Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist. Eur Urol, 2014. 65: 565.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24210090

1129. Gilbert, S.E., et al. Effects of a lifestyle intervention on endothelial function in men on long-term androgen deprivation therapy for prostate cancer. Br J Cancer, 2016. 114: 401.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26766737

1130. Bourke, L., et al. Exercise for Men with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol, 2015: 69(4):693.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26632144

1131. Ahmadi, H., et al. Androgen deprivation therapy: evidence-based management of side effects. BJU Int, 2013. 111: 543.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23351025

1132. Meng, F., et al. Stroke related to androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis and systematic review. BMC Cancer, 2016. 16: 180.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26940836

1133. Nead, K.T., et al. Androgen Deprivation Therapy and Future Alzheimer's Disease Risk. J Clin Oncol, 2016. 34: 566.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26644522

1134. Bennett, D., et al. Factors influencing job loss and early retirement in working men with prostate cancer-findings from the population-based Life After Prostate Cancer Diagnosis (LAPCD) study. J Cancer Surviv, 2018. 12: 669.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30058009

1135. Borji, M., et al. Positive Effects of Cognitive Behavioral Therapy on Depression, Anxiety and Stress of Family Caregivers of Patients with Prostate Cancer: A Randomized Clinical Trial. Asian Pac J Cancer Prev, 2017. 18: 3207.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29281868

1136. Bourke, L., et al. A qualitative study evaluating experiences of a lifestyle intervention in men with prostate cancer undergoing androgen suppression therapy. Trials, 2012. 13: 208.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23151126

1137. Berruti, A., et al. Incidence of skeletal complications in patients with bone metastatic prostate cancer and hormone refractory disease: predictive role of bone resorption and formation markers evaluated at baseline. J Urol, 2000. 164: 1248.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10992374

1138. Carlin, B.I., et al. The natural history, skeletal complications, and management of bone metastases in patients with prostate carcinoma. Cancer, 2000. 88: 2989.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10898342

1139. Smith, D.P., et al. Quality of life three years after diagnosis of localised prostate cancer: population based cohort study. BMJ, 2009. 339: b4817.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19945997

1140. Taylor, K.L., et al. Long-term disease-specific functioning among prostate cancer survivors and noncancer controls in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. J Clin Oncol, 2012. 30: 2768.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22734029

1141. Cella, D.F., et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. J Clin Oncol, 1993. 11: 570.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8445433

1142. Esper, P., et al. Measuring quality of life in men with prostate cancer using the functional assessment of cancer therapy-prostate instrument. Urology, 1997. 50: 920.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9426724

1143. Groenvold, M., et al. Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement. J Clin Epidemiol, 1997. 50: 441.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9179103

1144. van Andel, G., et al. An international field study of the EORTC QLQ-PR25: a questionnaire for assessing the health-related quality of life of patients with prostate cancer. Eur J Cancer, 2008. 44: 2418.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18774706

1145. Wei, J.T., et al. Development and validation of the expanded prostate cancer index composite (EPIC) for comprehensive assessment of health-related quality of life in men with prostate cancer. Urology, 2000. 56: 899.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11113727
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020 181

1146. Szymanski, K.M., et al. Development and validation of an abbreviated version of the expanded prostate cancer index composite instrument for measuring health-related quality of life among prostate cancer survivors. Urology, 2010. 76: 1245.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20350762

1147. Litwin, M.S., et al. The UCLA Prostate Cancer Index: development, reliability, and validity of a health-related quality of life measure. Med Care, 1998. 36: 1002.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9674618

1148. Giesler, R.B., et al. Assessing quality of life in men with clinically localized prostate cancer: development of a new instrument for use in multiple settings. Qual Life Res, 2000. 9: 645.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11236855

1149. Potosky, A.L., et al. Prostate cancer practice patterns and quality of life: the Prostate Cancer Outcomes Study. J Natl Cancer Inst, 1999. 91: 1719.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10528021

1150. Hoffman, K.E., et al. Patient-Reported Outcomes Through 5 Years for Active Surveillance, Surgery, Brachytherapy, or External Beam Radiation With or Without Androgen Deprivation Therapy for Localized Prostate Cancer. Jama, 2020. 323: 149.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31935027

1151. Giberti, C., et al. Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer: a prospective study. World J Urol, 2009. 27: 607.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19455340

1152. Giberti, C., et al. Robotic prostatectomy versus brachytherapy for the treatment of low risk prostate cancer. Can J Urol, 2017. 24: 8728.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28436359

1153. Lardas, M., et al. Quality of Life Outcomes after Primary Treatment for Clinically Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. Eur Urol, 2017. 72: 869.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28757301

1154. Giesler, R.B., et al. Improving the quality of life of patients with prostate carcinoma: a randomized trial testing the efficacy of a nurse-driven intervention. Cancer, 2005. 104: 752.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15986401

1155. Anderson, C.A., et al. Conservative management for postprostatectomy urinary incontinence. Cochrane Database Syst Rev, 2015. 1: CD001843.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25602133

1156. Chen, Y.C., et al. Surgical treatment for urinary incontinence after prostatectomy: A meta-analysis and systematic review. PLoS One, 2017. 12: e0130867.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28467435

1157. Pavlovich, C.P., et al. Nightly vs on-demand sildenafil for penile rehabilitation after minimally invasive nerve-sparing radical prostatectomy: results of a randomized double-blind trial with placebo. BJU Int, 2013. 112: 844.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23937708

1158. Philippou, Y.A., et al. Penile rehabilitation for postprostatectomy erectile dysfunction. Cochrane Database Syst Rev, 2018. 10: CD012414.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30352488

1159. Salonia A., et al. EAU Guidelines on sexual and reproductive health. In: EAU Guidelines 2020. 1160. Dieperink, K.B., et al. The effects of multidisciplinary rehabilitation: RePCa-a randomised study among primary prostate cancer patients. Br J Cancer, 2013. 109: 3005.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3859951

1160. 1161. Galvao, D.A., et al. Combined resistance and aerobic exercise program reverses muscle loss in men undergoing androgen suppression therapy for prostate cancer without bone metastases: a randomized controlled trial. J Clin Oncol, 2010. 28: 340. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19949016

1161. Bourke, L., et al. Lifestyle changes for improving disease-specific quality of life in sedentary men on long-term androgen-deprivation therapy for advanced prostate cancer: a randomised controlled trial. Eur Urol, 2014. 65: 865. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24119318

1162. Cella, D., et al. Estimating clinically meaningful changes for the Functional Assessment of Cancer Therapy--Prostate: results from a clinical trial of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. Value Health, 2009. 12: 124. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18647260

1163. Skolarus, T.A., et al. Androgen-deprivation-associated bone disease. Curr Opin Urol, 2014. 24: 601. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25144145182
PROSTATE CANCER - LIMITED UPDATE 2020

1164. Smith, M.R., et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. J Urol, 2003. 169: 2008. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771706

1165. Michaelson, M.D., et al. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. J Clin Oncol, 2007. 25: 1038. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17369566

1166. Migliorati, C.A., et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. Lancet Oncol, 2006. 7: 508. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16750501

1167. Wadhwa, V.K., et al. Frequency of zoledronic acid to prevent further bone loss in osteoporotic patients undergoing androgen deprivation therapy for prostate cancer. BJU Int, 2010. 105: 1082.

1168. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19912210

1169. Smith, M.R., et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. N Engl J Med, 2009. 361: 745. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671656

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К КЛИНИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОМУ РАКУ

1. Ljungberg, B., et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. Eur Urol, 2019. 75: 799. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30803729

2. Guyatt, G.H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336: 924. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948

3. Phillips, B., et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/

4. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336: 1049. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467413

5. Fernandez-Pello, S., et al. Management of Sporadic Renal Angiomyolipomas: A Systematic Review of Available Evidence to Guide Recommendations from the European Association of Urology Renal Cell Carcinoma Guidelines Panel. Eur Urol Oncol, 2019. S2588: 30054. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31171501

6. Vogel, C., et al. Imaging in Suspected Renal-Cell Carcinoma: Systematic Review. Clin Genitourin Cancer, 2019. 17: e345. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30528378

7. Fernández-Pello, S., et al. A Systematic Review and Meta-analysis Comparing the Effectiveness and Adverse Effects of Different Systemic Treatments for Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma. Eur Urol, 2017. 71: 426. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27939075

8. Dabestani, S., et al. Long-term Outcomes of Follow-up for Initially Localised Clear Cell Renal Cell Carcinoma: RECUR Database Analysis. Eur Urol Focus, 2019. 5: 857. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29525381

9. Dabestani, S., et al. Intensive Imaging-based Follow-up of Surgically Treated Localised Renal Cell Carcinoma Does Not Improve Post-recurrence Survival: Results from a European Multicentre Database (RECUR). Eur Urol, 2019. 75: 261. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30318330

10. Ferlay, J., et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. Eur J Cancer, 2018. 103: 356. 50 RENAL CELL CARCINOMA - LIMITED UPDATE MARCH 2020 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23485231

11. Levi, F., et al. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. BJU Int, 2008. 101: 949. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18241251

12. Hidayat, K., et al. Blood pressure and kidney cancer risk: meta-analysis of prospective studies. J Hypertens, 2017. 35: 1333. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28157813

13. Tahbaz, R., et al. Prevention of kidney cancer incidence and recurrence: lifestyle, medication and nutrition. Curr Opin Urol, 2018. 28: 62. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29059103

14. Al-Bayati, O., et al. Systematic review of modifiable risk factors for kidney cancer. Urol Oncol, 2019. 37: 359. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30685335

15. Daniel, C.R., et al. Large prospective investigation of meat intake, related mutagens, and risk of renal cell carcinoma. Am J Clin Nutr, 2012. 95: 155. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22170360

16. Bellocco, R., et al. Alcohol drinking and risk of renal cell carcinoma: results of a meta-analysis. Ann Oncol, 2012. 23: 2235. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22398178

17. Moch, H., et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. Eur Urol, 2016. 70: 93. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26935559

18. Thorstenson, A., et al. Tumour characteristics and surgical treatment of renal cell carcinoma in Sweden 2005- 2010: a population-based study from the national Swedish kidney cancer register. Scand J Urol, 2014. 48: 231. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24666102

19. Brugarolas, J. Molecular genetics of clear-cell renal cell carcinoma. J Clin Oncol, 2014. 32: 1968. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24821879

20. Capitanio, U., et al. A critical assessment of the prognostic value of clear cell, papillary and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population-based study. BJU Int, 2009. 103: 1496. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19076149

21. Keegan, K.A., et al. Histopathology of surgically treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage. J Urol, 2012. 188: 391. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22698625

22. Beck, S.D., et al. Effect of papillary and chromophobe cell type on disease-free survival after nephrectomy for renal cell carcinoma. Ann Surg Oncol, 2004. 11: 71. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14699037

23. Tsui, K.H., et al. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. J Urol, 2000. 163: 1090. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737472

24. Linehan, W.M., et al. Comprehensive Molecular Characterization of Papillary Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med, 2016. 374: 135. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26536169

25. Hora, M. Re: Philip S. Macklin, Mark E. Sullivan, Charles R. Tapping, et al. Tumour Seeding in the Tract of Percutaneous Renal Tumour Biopsy: A Report on Seven Cases from a UK Tertiary Referral Centre. Eur Urol 2019;75:861-7. Eur Urol, 2019. 76: e96. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31255420

26. Ledezma, R.A., et al. Clinically localized type 1 and 2 papillary renal cell carcinomas have similar survival outcomes following surgery. World J Urol, 2016. 34: 687. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26407582

27. Volpe, A., et al. Chromophobe renal cell carcinoma (RCC): oncological outcomes and prognostic factors in a large multicentre series. BJU Int, 2012. 110: 76. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22044519

28. Amin, M.B., et al. Collecting duct carcinoma versus renal medullary carcinoma: an appeal for nosologic and biological clarity. Am J Surg Pathol, 2014. 38: 871. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24805860

29. Shah, A.Y., et al. Management and outcomes of patients with renal medullary carcinoma: a multicentre collaborative study. BJU Int, 2017. 120: 782. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27860149

30. Iacovelli, R., et al. Clinical outcome and prognostic factors in renal medullary carcinoma: A pooled analysis from 18 years of medical literature. Can Urol Assoc J, 2015. 9: E172. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26085875

31. Alvarez, O., et al. Renal medullary carcinoma and sickle cell trait: A systematic review. Pediatr Blood Cancer, RENAL CELL CARCINOMA - LIMITED UPDATE MARCH 2020 51 2015. 62: 1694. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26053587

32. Msaouel, P., et al. Updated Recommendations on the Diagnosis, Management, and Clinical Trial Eligibility Criteria for Patients With Renal Medullary Carcinoma. Clin Genitourin Cancer, 2019. 17: 1. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30287223

33. Beckermann, K.E., et al. Clinical and immunologic correlates of response to PD-1 blockade in a patient with metastatic renal medullary carcinoma. J Immunother Cancer, 2017. 5: 1. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28105368

34. Sodji, Q., et al. Predictive role of PD-L1 expression in the response of renal Medullary carcinoma to PD-1 inhibition. J Immunother Cancer, 2017. 5: 62. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28807004

35. Beckermann, K.E., et al. Renal Medullary Carcinoma: Establishing Standards in Practice. J Oncol Pract, 2017. 13: 414. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28697319

36. Patard, J.J., et al. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. Eur Urol, 2003. 44: 226. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12875943

37. Rathmell, W.K., et al. High-dose-intensity MVAC for Advanced Renal Medullary Carcinoma: Report of Three Cases and Literature Review. Urology, 2008. 72: 659. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18649931

38. Hora, M., et al. Tumours in end-stage kidney. Transplant Proc, 2008. 40: 3354. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19100388

39. Neuzillet, Y., et al. Renal cell carcinoma (RCC) in patients with end-stage renal disease exhibits many favourable clinical, pathologic, and outcome features compared with RCC in the general population. Eur Urol, 2011. 60: 366. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21377780

40. Srigley, J.R., et al. Uncommon and recently described renal carcinomas. Mod Pathol, 2009. 22 Suppl 2: S2. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19494850

41. Srigley, J.R., et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. Am J Surg Pathol, 2013. 37: 1469. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24025519

42. Eble J.N., et al. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. World Health Organization Classification of Tumours., In: Pathology and genetics of tumours of the urinary systemand male genital organs. World Health Organization Classification of Tumours., S.G. Eble JN, Epstein JI, et al Editors. 2004, IARC: Lyon

43. Shuch, B., et al. Defining early-onset kidney cancer: implications for germline and somatic mutation testing and clinical management. J Clin Oncol, 2014. 32: 431. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24378414

44. Pignot, G., et al. Survival analysis of 130 patients with papillary renal cell carcinoma: prognostic utility of type 1 and type 2 subclassification. Urology, 2007. 69: 230. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17275070

45. Przybycin, C.G., et al. Hereditary syndromes with associated renal neoplasia: a practical guide to histologic recognition in renal tumor resection specimens. Adv Anat Pathol, 2013. 20: 245. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23752087

46. Shuch, B., et al. The surgical approach to multifocal renal cancers: hereditary syndromes, ipsilateral multifocality, and bilateral tumors. Urol Clin North Am, 2012. 39: 133. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22487757

47. Bratslavsky, G., et al. Salvage partial nephrectomy for hereditary renal cancer: feasibility and outcomes. J Urol, 2008. 179: 67. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17997447

48. Grubb, R.L., 3rd, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: a syndrome associated with an aggressive form of inherited renal cancer. J Urol, 2007. 177: 2074. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17509289

49. Nielsen, S.M., et al. Von Hippel-Lindau Disease: Genetics and Role of Genetic Counseling in a Multiple Neoplasia Syndrome. J Clin Oncol, 2016. 34: 2172. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27114602

50. Kauffman, E.C., et al. Molecular genetics and cellular features of TFE3 and TFEB fusion kidney cancers. Nat Rev Urol, 2014. 11: 465. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25048860

51. Bhatt, J.R., et al. Natural History of Renal Angiomyolipoma (AML): Most Patients with Large AMLs >4cm Can Be Offered Active Surveillance as an Initial Management Strategy. Eur Urol, 2016. 70: 85. 52 RENAL CELL CARCINOMA - LIMITED UPDATE MARCH 2020 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26873836

52. Fittschen, A., et al. Prevalence of sporadic renal angiomyolipoma: a retrospective analysis of 61,389 in- and outpatients. Abdom Imaging, 2014. 39: 1009.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24705668

53. Nese, N., et al. Pure epithelioid PEComas (so-called epithelioid angiomyolipoma) of the kidney: A clinicopathologic study of 41 cases: detailed assessment of morphology and risk stratification. Am J Surg Pathol, 2011. 35: 161.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21263237

54. Tsai, H.Y., et al. Clinicopathologic analysis of renal epithelioid angiomyolipoma: Consecutively excised 23 cases. Kaohsiung J Med Sci, 2019. 35: 33.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30844148

55. Ramon, J., et al. Renal angiomyolipoma: long-term results following selective arterial embolization. Eur Urol, 2009. 55: 1155.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18440125

56. Nelson, C.P., et al. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. J Urol, 2002. 168: 1315.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12352384

57. Bhatt, N.R., et al. Dilemmas in diagnosis and natural history of renal oncocytoma and implications for management. Can Urol Assoc J, 2015. 9: E709.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26664505

58. Bissler, J.J., et al. Everolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis: extension of a randomized controlled trial. Nephrol Dial Transplant, 2016. 31: 111.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23312829

59. Bissler, J.J., et al. Everolimus long-term use in patients with tuberous sclerosis complex: Four-year update of the EXIST-2 study. PLoS One, 2017. 12: e0180939.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28792952

60. Patel, H.D., et al. Surgical histopathology for suspected oncocytoma on renal mass biopsy: a systematic review and meta-analysis. BJU Int, 2017. 119: 661.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28058773

61. Liu, S., et al. Active surveillance is suitable for intermediate term follow-up of renal oncocytoma diagnosed by percutaneous core biopsy. BJU Int, 2016. 118 Suppl 3: 30.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27457972

62. Kawaguchi, S., et al. Most renal oncocytomas appear to grow: observations of tumor kinetics with active surveillance. J Urol, 2011. 186: 1218.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21849182

63. Richard, P.O., et al. Active Surveillance for Renal Neoplasms with Oncocytic Features is Safe. J Urol, 2016. 195: 581.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26388501

64. Roubaud, G., et al. Combination of gemcitabine and doxorubicin in rapidly progressive metastatic renal cell carcinoma and/or sarcomatoid renal cell carcinoma. Oncology, 2011. 80: 214.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21720184

65. Abern, M.R., et al. Characteristics and outcomes of tumors arising from the distal nephron. Urology, 2012. 80: 140.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22626576

66. Husillos, A., et al. [Collecting duct renal cell carcinoma]. Actas Urol Esp, 2011. 35: 368.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21450372

67. Hora, M., et al. MiT translocation renal cell carcinomas: two subgroups of tumours with translocations involving 6p21 [t (6; 11)] and Xp11.2 [t (X;1 or X or 17)]. Springerplus, 2014. 3: 245.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24877033

68. Choudhary, S., et al. Renal oncocytoma: CT features cannot reliably distinguish oncocytoma from other renal neoplasms. Clin Radiol, 2009. 64: 517.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19348848

69. Bird, V.G., et al. Differentiation of oncocytoma and renal cell carcinoma in small renal masses (<4 cm): the role of 4-phase computerized tomography. World J Urol, 2011. 29: 787.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20717829

70. Kurup, A.N., et al. Renal oncocytoma growth rates before intervention. BJU Int, 2012. 110: 1444.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22520366

71. Schoots, I.G., et al. Bosniak Classification for Complex Renal Cysts Reevaluated: A Systematic Review. J Urol, 2017. 198: 12.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28286071

72. Defortescu, G., et al. Diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasonography and magnetic resonance imaging for the assessment of complex renal cysts: A prospective study. Int J Urol, 2017. 24: 184. RENAL CELL CARCINOMA - LIMITED UPDATE MARCH 2020 53
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28147450

73. Silverman, S.G., et al. Bosniak Classification of Cystic Renal Masses, Version 2019: An Update Proposal and Needs Assessment. Radiology, 2019. 292: 475.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31210616

74. Donin, N.M., et al. Clinicopathologic outcomes of cystic renal cell carcinoma. Clin Genitourin Cancer, 2015. 13: 67.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25088469

75. Park, J.J., et al. Postoperative Outcome of Cystic Renal Cell Carcinoma Defined on Preoperative Imaging: A Retrospective Study. J Urol, 2017. 197: 991.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27765694

76. Chandrasekar, T., et al. Natural History of Complex Renal Cysts: Clinical Evidence Supporting Active Surveillance. J Urol, 2018. 199: 633.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28941915

77. Nouhaud, F.X., et al. Contemporary assessment of the correlation between Bosniak classification and histological characteristics of surgically removed atypical renal cysts (UroCCR-12 study). World J Urol, 2018. 36: 1643.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29730837

78. Sobin LH., G.M., Wittekind C. (eds). TNM classification of malignant tumors, ed. U.I.U.A. Cancer. Vol. 7th edn. 2009.
https://www.wiley.com/en-us/TNM+Classification+of+Malignant+Tumours%2C+7th+Edition-p-9781444358964

79. Gospodarowicz, M.K., et al. The process for continuous improvement of the TNM classification. Cancer, 2004. 100: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14692017

80. Kim, S.P., et al. Independent validation of the 2010 American Joint Committee on Cancer TNM classification for renal cell carcinoma: results from a large, single institution cohort. J Urol, 2011. 185: 2035.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21496854

81. Novara, G., et al. Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed? Eur Urol, 2010. 58: 588.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20674150

82. Waalkes, S., et al. Is there a need to further subclassify pT2 renal cell cancers as implemented by the revised 7th TNM version? Eur Urol, 2011. 59: 258.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21030143

83. Bertini, R., et al. Renal sinus fat invasion in pT3a clear cell renal cell carcinoma affects outcomes of patients without nodal involvement or distant metastases. J Urol, 2009. 181: 2027.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19286201

84. Poon, S.A., et al. Invasion of renal sinus fat is not an independent predictor of survival in pT3a renal cell carcinoma. BJU Int, 2009. 103: 1622.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19154464

85. Bedke, J., et al. Perinephric and renal sinus fat infiltration in pT3a renal cell carcinoma: possible prognostic differences. BJU Int, 2009. 103: 1349.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19076147

86. Heidenreich, A., et al. Preoperative imaging in renal cell cancer. World J Urol, 2004. 22: 307.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15290202

87. Sheth, S., et al. Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector ct and three-dimensional CT. Radiographics, 2001. 21 Spec No: S237.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11598260

88. Klatte, T., et al. A Literature Review of Renal Surgical Anatomy and Surgical Strategies for Partial Nephrectomy. Eur Urol, 2015. 68: 980.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25911061

89. Spaliviero, M., et al. An Arterial Based Complexity (ABC) Scoring System to Assess the Morbidity Profile of Partial Nephrectomy. Eur Urol, 2016. 69: 72.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26298208

90. Hakky, T.S., et al. Zonal NePhRO scoring system: a superior renal tumor complexity classification model. Clin Genitourin Cancer, 2014. 12: e13.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24120084

91. Jayson, M., et al. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. Urology, 1998. 51: 203.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9495698

92. Lee, C.T., et al. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. Urol Oncol, 2002. 7: 135.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12474528

93. Sacco, E., et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. Urol Int, 2009. 83: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19641351

94. Kim, H.L., et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. J Urol, 54 RENAL CELL CARCINOMA - LIMITED UPDATE MARCH 2020 2003. 170: 1742.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532767

95. Magera, J.S., Jr., et al. Association of abnormal preoperative laboratory values with survival after radical nephrectomy for clinically confined clear cell renal cell carcinoma. Urology, 2008. 71: 278.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18308103

96. Uzzo, R.G., et al. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. J Urol, 2001. 166: 6.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11435813

97. Huang, W.C., et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. Lancet Oncol, 2006. 7: 735.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945768

98. Israel, G.M., et al. How I do it: evaluating renal masses. Radiology, 2005. 236: 441.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16040900

99. Fan, L., et al. Diagnostic efficacy of contrast-enhanced ultrasonography in solid renal parenchymal lesions with maximum diameters of 5 cm. J Ultrasound Med, 2008. 27: 875.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18499847

100. Correas, J.M., et al. [Guidelines for contrast enhanced ultrasound (CEUS)--update 2008]. J Radiol, 2009. 90: 123.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19212280

101. Mitterberger, M., et al. Contrast-enhanced ultrasound for diagnosis of prostate cancer and kidney lesions. Eur J Radiol, 2007. 64: 231.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17881175

102. Israel, G.M., et al. Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. Radiographics, 2008. 28: 1325.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18794310

103. Rosenkrantz, A.B., et al. MRI features of renal oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma. AJR Am J Roentgenol, 2010. 195: W421.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21098174

104. Hindman, N., et al. Angiomyolipoma with minimal fat: can it be differentiated from clear cell renal cell carcinoma by using standard MR techniques? Radiology, 2012. 265: 468.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23012463

105. Pedrosa, I., et al. MR imaging of renal masses: correlation with findings at surgery and pathologic analysis. Radiographics, 2008. 28: 985.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635625

106. Yamashita Y AA, S.K. The therapeutic value of lymph node dissection for renal cell carcinoma. Nishinihon J Urol, 1989: 777. [No abstract available].

107. Gong, I.H., et al. Relationship among total kidney volume, renal function and age. J Urol, 2012. 187: 344.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22099987

108. Ferda, J., et al. Assessment of the kidney tumor vascular supply by two-phase MDCT-angiography. Eur J Radiol, 2007. 62: 295.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17324548

109. Shao, P., et al. Precise segmental renal artery clamping under the guidance of dual-source computed tomography angiography during laparoscopic partial nephrectomy. Eur Urol, 2012. 62: 1001.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22695243

110. Janus, C.L., et al. Comparison of MRI and CT for study of renal and perirenal masses. Crit Rev Diagn Imaging, 1991. 32: 69.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1863349

111. Krestin, G.P., et al. [The importance of magnetic resonance tomography in the diagnosis and staging of renal cell carcinoma]. Radiologe, 1992. 32: 121.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1565792

112. Mueller-Lisse, U.G., et al. Imaging of advanced renal cell carcinoma. World J Urol, 2010. 28: 253.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20458484

113. Kabala, J.E., et al. Magnetic resonance imaging in the staging of renal cell carcinoma. Br J Radiol, 1991. 64: 683.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1884119

114. Putra, L.G., et al. Improved assessment of renal lesions in pregnancy with magnetic resonance imaging. Urology, 2009. 74: 535.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19604560

115. Giannarini, G., et al. Potential and limitations of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in kidney, prostate, and bladder cancer including pelvic lymph node staging: a critical analysis of the literature. Eur Urol, 2012. 61: 326.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22000497

116. Capogrosso, P., et al. Follow-up After Treatment for Renal Cell Carcinoma: The Evidence Beyond the Guidelines. RENAL CELL CARCINOMA - LIMITED UPDATE MARCH 2020 55 Eur Urol Focus, 2016. 1: 272.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28723399

117. Park, J.W., et al. Significance of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography for the postoperative surveillance of advanced renal cell carcinoma. BJU Int, 2009. 103: 615.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19007371

118. Bechtold, R.E., et al. Imaging approach to staging of renal cell carcinoma. Urol Clin North Am, 1997. 24: 507.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9275976

119. Miles, K.A., et al. CT staging of renal carcinoma: a prospective comparison of three dynamic computed tomography techniques. Eur J Radiol, 1991. 13: 37.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1889427

120. Lim, D.J., et al. Computerized tomography in the preoperative staging for pulmonary metastases in patients with renal cell carcinoma. J Urol, 1993. 150: 1112.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8371366

121. Marshall, M.E., et al. Low incidence of asymptomatic brain metastases in patients with renal cell carcinoma. Urology, 1990. 36: 300.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2219605

122. Koga, S., et al. The diagnostic value of bone scan in patients with renal cell carcinoma. J Urol, 2001. 166: 2126.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11696720

123. Henriksson, C., et al. Skeletal metastases in 102 patients evaluated before surgery for renal cell carcinoma. Scand J Urol Nephrol, 1992. 26: 363.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1292074

124. Seaman, E., et al. Association of radionuclide bone scan and serum alkaline phosphatase in patients with metastatic renal cell carcinoma. Urology, 1996. 48: 692.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911510

125. Warren, K.S., et al. The Bosniak classification of renal cystic masses. BJU Int, 2005. 95: 939.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15839908

126. Bosniak, M.A. The use of the Bosniak classification system for renal cysts and cystic tumors. J Urol, 1997. 157: 1852.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9112545

127. Richard, P.O., et al. Renal Tumor Biopsy for Small Renal Masses: A Single-center 13-year Experience. Eur Urol, 2015. 68: 1007.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25900781

128. Shannon, B.A., et al. The value of preoperative needle core biopsy for diagnosing benign lesions among small, incidentally detected renal masses. J Urol, 2008. 180: 1257.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18707712

129. Maturen, K.E., et al. Renal mass core biopsy: accuracy and impact on clinical management. AJR Am J Roentgenol, 2007. 188: 563.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17242269

130. Volpe, A., et al. Contemporary results of percutaneous biopsy of 100 small renal masses: a single center experience. J Urol, 2008. 180: 2333.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18930274

131. Veltri, A., et al. Diagnostic accuracy and clinical impact of imaging-guided needle biopsy of renal masses. Retrospective analysis on 150 cases. Eur Radiol, 2011. 21: 393.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20809129

132. Abel, E.J., et al. Percutaneous biopsy of primary tumor in metastatic renal cell carcinoma to predict high risk pathological features: comparison with nephrectomy assessment. J Urol, 2010. 184: 1877.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20850148

133. Richard, P.O., et al. Is Routine Renal Tumor Biopsy Associated with Lower Rates of Benign Histology following Nephrectomy for Small Renal Masses? J Urol, 2018. 200: 731.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29653161

134. Leveridge, M.J., et al. Outcomes of small renal mass needle core biopsy, nondiagnostic percutaneous biopsy, and the role of repeat biopsy. Eur Urol, 2011. 60: 578.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21704449

135. Breda, A., et al. Comparison of accuracy of 14-, 18- and 20-G needles in ex-vivo renal mass biopsy: a prospective, blinded study. BJU Int, 2010. 105: 940.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19888984

136. Cate, F., et al. Core Needle Biopsy and Fine Needle Aspiration Alone or in Combination: Diagnostic Accuracy and Impact on Management of Renal Masses. J Urol, 2017. 197: 1396.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28093293

137. Yang, C.S., et al. Percutaneous biopsy of the renal mass: FNA or core needle biopsy? Cancer Cytopathol, 2017. 125: 407. 56 RENAL CELL CARCINOMA - LIMITED UPDATE MARCH 2020
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28334518

138. Marconi, L., et al. Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy of Percutaneous Renal Tumour Biopsy. Eur Urol, 2016. 69: 660.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26323946

139. Motzer, R.J., et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol, 2014. 32: 2765.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25049330

140. Wood, B.J., et al. Imaging guided biopsy of renal masses: indications, accuracy and impact on clinical management. J Urol, 1999. 161: 1470.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10210375

141. Somani, B.K., et al. Image-guided biopsy-diagnosed renal cell carcinoma: critical appraisal of technique and long-term follow-up. Eur Urol, 2007. 51: 1289.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17081679

142. Vasudevan, A., et al. Incidental renal tumours: the frequency of benign lesions and the role of preoperative core biopsy. BJU Int, 2006. 97: 946.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16643475

143. Neuzillet, Y., et al. Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4.0 cm) renal masses. J Urol, 2004. 171: 1802.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15076280

144. Schmidbauer, J., et al. Diagnostic accuracy of computed tomography-guided percutaneous biopsy of renal masses. Eur Urol, 2008. 53: 1003.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18061339

145. Wunderlich, H., et al. The accuracy of 250 fine needle biopsies of renal tumors. J Urol, 2005. 174: 44.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947574

146. Abel, E.J., et al. Multi-Quadrant Biopsy Technique Improves Diagnostic Ability in Large Heterogeneous Renal Masses. J Urol, 2015. 194: 886.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25837535

147. Harisinghani, M.G., et al. Incidence of malignancy in complex cystic renal masses (Bosniak category III): should imaging-guided biopsy precede surgery? AJR Am J Roentgenol, 2003. 180: 755.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12591691

148. Lang, E.K., et al. CT-guided biopsy of indeterminate renal cystic masses (Bosniak 3 and 2F): accuracy and impact on clinical management. Eur Radiol, 2002. 12: 2518.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12271393

149. Macklin, P.S., et al. Tumour Seeding in the Tract of Percutaneous Renal Tumour Biopsy: A Report on Seven Cases from a UK Tertiary Referral Centre. Eur Urol, 2019. 75: 861.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30591353

150. Cooper, S., et al. Diagnostic Yield and Complication Rate in Percutaneous Needle Biopsy of Renal Hilar Masses With Comparison With Renal Cortical Mass Biopsies in a Cohort of 195 Patients. AJR Am J Roentgenol, 2019. 212: 570.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30645159

151. Brierley J.D. et al. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Brierley J.D., Gospodariwicz M., Wittekind C. (eds). Wiley-Blackwell, 2009.
https://www.uicc.org/resources/tnm

152. Sun, M., et al. Prognostic factors and predictive models in renal cell carcinoma: a contemporary review. Eur Urol, 2011. 60: 644.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21741163

153. Zhang, L., et al. Tumor necrosis as a prognostic variable for the clinical outcome in patients with renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer, 2018. 18: 870.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30176824

154. Fuhrman, S.A., et al. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol, 1982. 6: 655.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7180965

155. Lang, H., et al. Multicenter determination of optimal interobserver agreement using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma: Assessment of 241 patients with > 15-year follow-up. Cancer, 2005. 103: 625.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15611969

156. Rioux-Leclercq, N., et al. Prognostic ability of simplified nuclear grading of renal cell carcinoma. Cancer, 2007. 109: 868.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17262800

157. Sun, M., et al. A proposal for reclassification of the Fuhrman grading system in patients with clear cell renal cell RENAL CELL CARCINOMA - LIMITED UPDATE MARCH 2020 57 carcinoma. Eur Urol, 2009. 56: 775.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19573980

158. Delahunt, B., et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. Am J Surg Pathol, 2013. 37: 1490.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24025520

159. Cheville, J.C., et al. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol, 2003. 27: 612.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12717246

160. Patard, J.J., et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. J Clin Oncol, 2005. 23: 2763.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15837991

161. Wagener, N., et al. Outcome of papillary versus clear cell renal cell carcinoma varies significantly in nonmetastatic disease. PLoS One, 2017. 12: e0184173.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28934212

162. Leibovich, B.C., et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. J Urol, 2010. 183: 1309.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171681

163. Linehan, W.M., et al. Genetic basis of cancer of the kidney: disease-specific approaches to therapy. Clin Cancer Res, 2004. 10: 6282S.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15448018

164. Wahlgren, T., et al. Treatment and overall survival in renal cell carcinoma: a Swedish population-based study (2000-2008). Br J Cancer, 2013. 108: 1541.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23531701

165. Li, P., et al. Survival among patients with advanced renal cell carcinoma in the pretargeted versus targeted therapy eras. Cancer Med, 2016. 5: 169.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26645975

166. Delahunt, B., et al. Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. Hum Pathol, 2001. 32: 590.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11431713

167. Klatte, T., et al. Renal cell carcinoma associated with transcription factor E3 expression and Xp11.2 translocation: incidence, characteristics, and prognosis. Am J Clin Pathol, 2012. 137: 761.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22523215

168. Yang, X.J., et al. A molecular classification of papillary renal cell carcinoma. Cancer Res, 2005. 65: 5628.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15994935

169. Furge, K.A., et al. Identification of deregulated oncogenic pathways in renal cell carcinoma: an integrated oncogenomic approach based on gene expression profiling. Oncogene, 2007. 26: 1346.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17322920

170. Lee, Z., et al. Local Recurrence Following Resection of Intermediate-High Risk Non-metastatic Renal Cell Carcinoma: An Anatomic Classification and Analysis of the ASSURE (ECOG-ACRIN E2805) Adjuvant Trial. J Urol, 2019: 101097.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31596672

171. Bensalah, K., et al. Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. J Urol, 2006. 175: 859.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469566

172. Kim, H.L., et al. Cachexia-like symptoms predict a worse prognosis in localized t1 renal cell carcinoma. J Urol, 2004. 171: 1810.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15076282

173. Patard, J.J., et al. Multi-institutional validation of a symptom based classification for renal cell carcinoma. J Urol, 2004. 172: 858.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310983

174. Cho, D.S., et al. Prognostic significance of modified Glasgow Prognostic Score in patients with non-metastatic clear cell renal cell carcinoma. Scand J Urol, 2016. 50: 186.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26878156

175. Byun, S.S., et al. Sex-Specific Prognostic Significance of Obesity in Nonmetastatic Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma in Korea: A Large Multicenter Cohort Analysis. Clin Genitourin Cancer, 2017.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28958676

176. A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Sunitinib Monotherapy in Subjects With Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma. 2015 p. NCT02231749.
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02231749

177. Sim, S.H., et al. Prognostic utility of pre-operative circulating osteopontin, carbonic anhydrase IX and CRP in renal cell carcinoma. Br J Cancer, 2012. 107: 1131. 58 RENAL CELL CARCINOMA - LIMITED UPDATE MARCH 2020
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22918393

178. Sabatino, M., et al. Serum vascular endothelial growth factor and fibronectin predict clinical response to highdose interleukin-2 therapy. J Clin Oncol, 2009. 27: 2645.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19364969

179. 179. Li, G., et al. Serum carbonic anhydrase 9 level is associated with postoperative recurrence of conventional renal cell cancer. J Urol, 2008. 180: 510.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18550116

180. Choueiri, T.K., et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. Ann Oncol, 2014. 25: 1603.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24827131

181. Choueiri, T.K., et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med, 2015. 373: 1814.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26406150

182. Motzer, R.J., et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med, 2015. 373: 1803.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26406148

183. Scelo, G., et al. KIM-1 as a Blood-Based Marker for Early Detection of Kidney Cancer: A Prospective Nested Case-Control Study. Clin Cancer Res, 2018. 24: 5594.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30037816

184. Minardi, D., et al. Loss of nuclear BAP1 protein expression is a marker of poor prognosis in patients with clear cell renal cell carcinoma. Urol Oncol, 2016. 34: 338 e11.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27085487

185. Kapur, P., et al. Effects on survival of BAP1 and PBRM1 mutations in sporadic clear-cell renal-cell carcinoma: a retrospective analysis with independent validation. Lancet Oncol, 2013. 14: 159.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23333114

186. Joseph, R.W., et al. Clear Cell Renal Cell Carcinoma Subtypes Identified by BAP1 and PBRM1 Expression. J Urol, 2016. 195: 180.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26300218

187. Rini, B., et al. A 16-gene assay to predict recurrence after surgery in localised renal cell carcinoma: development and validation studies. Lancet Oncol, 2015. 16: 676.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25979595

188. Wang, Z., et al. Prognostic and clinicopathological significance of PD-L1 in patients with renal cell carcinoma: a meta-analysis based on 1863 individuals. Clin Exp Med, 2018. 18: 165.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29362922

189. Kohn, L., et al. Specific genomic aberrations predict survival, but low mutation rate in cancer hot spots, in clear cell renal cell carcinoma. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2015. 23: 334.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24992170

190. Wei, J.H., et al. A CpG-methylation-based assay to predict survival in clear cell renal cell carcinoma. Nat Commun, 2015. 6: 8699.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26515236

191. Sorbellini, M., et al. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. J Urol, 2005. 173: 48.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592023

192. Zisman, A., et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. J Clin Oncol, 2001. 19: 1649.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11250993

193. Frank, I., et al. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. J Urol, 2002. 168: 2395.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441925

194. Leibovich, B.C., et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. Cancer, 2003. 97: 1663.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12655523

195. Patard, J.J., et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. J Clin Oncol, 2004. 22: 3316.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310775

196. Karakiewicz, P.I., et al. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. J Clin Oncol, 2007. 25: 1316.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416852

197. Zigeuner, R., et al. External validation of the Mayo Clinic stage, size, grade, and necrosis (SSIGN) score for clearcell renal cell carcinoma in a single European centre applying routine pathology. Eur Urol, 2010. 57: 102. RENAL CELL CARCINOMA - LIMITED UPDATE MARCH 2020 59
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19062157

198. Isbarn, H., et al. Predicting cancer-control outcomes in patients with renal cell carcinoma. Curr Opin Urol, 2009. 19: 247.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19325492

199. Raj, G.V., et al. Preoperative nomogram predicting 12-year probability of metastatic renal cancer. J Urol, 2008. 179: 2146.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423735

200. Karakiewicz, P.I., et al. A preoperative prognostic model for patients treated with nephrectomy for renal cell carcinoma. Eur Urol, 2009. 55: 287.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18715700

201. International Agency for Research on cancer (IARC). WHO IARC monographs. 2004. 83.
https://monographs.iarc.fr/

202. Oken, M.M., et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol, 1982. 5: 649.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7165009

203. Karnofsky, D., et al. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma. Cancer 1948. 1: 634.
https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1097-0142%28194811%291%3A4%3C634%3A%3

204. AAID-CNCR2820010410%3E3.0.CO%3B2-L 204. Motzer, R.J., et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol, 2002. 20: 289.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773181

205. Heng, D.Y., et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol, 2013. 14: 141.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23312463

206. MacLennan, S., et al. Systematic review of perioperative and quality-of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer. Eur Urol, 2012. 62: 1097.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22841673

207. Van Poppel, H., et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. Eur Urol, 2011. 59: 543.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21186077

208. Thompson, R.H., et al. Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy. J Urol, 2008. 179: 468.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18076931

209. Huang, W.C., et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors--is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? J Urol, 2009. 181: 55.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19012918

210. Miller, D.C., et al. Renal and cardiovascular morbidity after partial or radical nephrectomy. Cancer, 2008. 112: 511.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18072263

211. Capitanio, U., et al. Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1a-T1b renal mass and normal preoperative renal function. Eur Urol, 2015. 67: 683.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25282367

212. Scosyrev, E., et al. Renal function after nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: results from EORTC randomized trial 30904. Eur Urol, 2014. 65: 372.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23850254

213. Kates, M., et al. Increased risk of overall and cardiovascular mortality after radical nephrectomy for renal cell carcinoma 2 cm or less. J Urol, 2011. 186: 1247.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21849201

214. Thompson, R.H., et al. Comparison of partial nephrectomy and percutaneous ablation for cT1 renal masses. Eur Urol, 2015. 67: 252.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25108580

215. Sun, M., et al. Management of localized kidney cancer: calculating cancer-specific mortality and competing risks of death for surgery and nonsurgical management. Eur Urol, 2014. 65: 235.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23567066

216. Kunath, F., et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy for clinical localised renal masses. Cochrane Database Syst Rev, 2017. 5: CD012045.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28485814

217. Sun, M., et al. Comparison of partial vs radical nephrectomy with regard to other-cause mortality in T1 renal cell carcinoma among patients aged >/=75 years with multiple comorbidities. BJU Int, 2013. 111: 67. 60 RENAL CELL CARCINOMA - LIMITED UPDATE MARCH 2020
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22612472

218. Shuch, B., et al. Overall survival advantage with partial nephrectomy: a bias of observational data? Cancer, 2013. 119: 2981.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23674264

219. Lane, B.R., et al. Survival and Functional Stability in Chronic Kidney Disease Due to Surgical Removal of Nephrons: Importance of the New Baseline Glomerular Filtration Rate. Eur Urol, 2015. 68: 996.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26012710

220. Poulakis, V., et al. Quality of life after surgery for localized renal cell carcinoma: comparison between radical nephrectomy and nephron-sparing surgery. Urology, 2003. 62: 814.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14624900

221. Van Poppel, H., et al. A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. Eur Urol, 2007. 51: 1606.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17140723

222. Janssen, M.W.W., et al. Survival outcomes in patients with large (>/=7cm) clear cell renal cell carcinomas treated with nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: Results of a multicenter cohort with long-term followup. PLoS One, 2018. 13: e0196427.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29723225

223. Mir, M.C., et al. Partial Nephrectomy Versus Radical Nephrectomy for Clinical T1b and T2 Renal Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis of Comparative Studies. Eur Urol, 2017. 71: 606.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27614693

224. Lane, B.R., et al. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. J Urol, 2009. 181: 2430.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19371896

225. Bekema, H.J., et al. Systematic review of adrenalectomy and lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma. Eur Urol, 2013. 64: 799.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23643550

226. Blom, J.H., et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. Eur Urol, 2009. 55: 28.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18848382

227. Capitanio, U., et al. Lymph node dissection in renal cell carcinoma. Eur Urol, 2011. 60: 1212.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21940096

228. Gershman, B., et al. Radical Nephrectomy with or without Lymph Node Dissection for High Risk Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma: A Multi-Institutional Analysis. J Urol, 2018. 199: 1143.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29225056

229. Kim S., et al. The relationship of lymph node dissection with recurrence and survival for patients treated with nephrectomy for high-risk renal cell carcinoma. J Urol, 2012. 187: e233.
https://www.auajournals.org/doi/full/10.1016/j.juro.2012.02.649

230. Dimashkieh, H.H., et al. Extranodal extension in regional lymph nodes is associated with outcome in patients with renal cell carcinoma. J Urol, 2006. 176: 1978.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17070225

231. Terrone, C., et al. Reassessing the current TNM lymph node staging for renal cell carcinoma. Eur Urol, 2006. 49: 324.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16386352

232. Whitson, J.M., et al. Lymphadenectomy improves survival of patients with renal cell carcinoma and nodal metastases. J Urol, 2011. 185: 1615.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21419453

233. Capitanio, U., et al. Extent of lymph node dissection at nephrectomy affects cancer-specific survival and metastatic progression in specific sub-categories of patients with renal cell carcinoma (RCC). BJU Int, 2014. 114: 210.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24854206

234. Gershman, B., et al. Perioperative Morbidity of Lymph Node Dissection for Renal Cell Carcinoma: A Propensity Score–based Analysis. Eur Urol, 2018. 73: 469.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29132713

235. Herrlinger, A., et al. What are the benefits of extended dissection of the regional renal lymph nodes in the therapy of renal cell carcinoma. J Urol, 1991. 146: 1224.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1942267

236. Chapin, B.F., et al. The role of lymph node dissection in renal cell carcinoma. Int J Clin Oncol, 2011. 16: 186.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21523561

237. Kwon, T., et al. Reassessment of renal cell carcinoma lymph node staging: analysis of patterns of progression. Urology, 2011. 77: 373. RENAL CELL CARCINOMA - LIMITED UPDATE MARCH 2020 61
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20817274

238. Bex, A., et al. Intraoperative sentinel node identification and sampling in clinically node-negative renal cell carcinoma: initial experience in 20 patients. World J Urol, 2011. 29: 793.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21107845

239. Sherif, A.M., et al. Sentinel node detection in renal cell carcinoma. A feasibility study for detection of tumourdraining lymph nodes. BJU Int, 2012. 109: 1134.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21883833

240. May, M., et al. Pre-operative renal arterial embolisation does not provide survival benefit in patients with radical nephrectomy for renal cell carcinoma. Br J Radiol, 2009. 82: 724.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19255117

241. Subramanian, V.S., et al. Utility of preoperative renal artery embolization for management of renal tumors with inferior vena caval thrombi. Urology, 2009. 74: 154.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19428069

242. Maxwell, N.J., et al. Renal artery embolisation in the palliative treatment of renal carcinoma. Br J Radiol, 2007. 80: 96.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17495058

243. Lamb, G.W., et al. Management of renal masses in patients medically unsuitable for nephrectomy--natural history, complications, and outcome. Urology, 2004. 64: 909.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15533476

244. Brewer, K., et al. Perioperative and renal function outcomes of minimally invasive partial nephrectomy for T1b and T2a kidney tumors. J Endourol, 2012. 26: 244.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22192099

245. Sprenkle, P.C., et al. Comparison of open and minimally invasive partial nephrectomy for renal tumors 4-7 centimeters. Eur Urol, 2012. 61: 593.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22154728

246. Peng B., et al. Retroperitoneal laparoscopic nephrectomy and open nephrectomy for radical treatment of renal cell carcinoma: A comparison of clinical outcomes. Acad J Sec Military Med Univ, 2006: 1167.
https://www.researchgate.net/publication/283136329_Retroperitoneal_laparoscopic_nephrectomy_and_open_

247. nephrectomy_for_radical_treatment_of_renal_cell_carcinoma_A_comparison_of_clinical_outcomes 247. Steinberg, A.P., et al. Laparoscopic radical nephrectomy for large (greater than 7 cm, T2) renal tumors. J Urol, 2004. 172: 2172.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15538225

248. Gratzke, C., et al. Quality of life and perioperative outcomes after retroperitoneoscopic radical nephrectomy (RN), open RN and nephron-sparing surgery in patients with renal cell carcinoma. BJU Int, 2009. 104: 470.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19239445

249. Hemal, A.K., et al. Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison. J Urol, 2007. 177: 862.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296361

250. Laird, A., et al. Matched pair analysis of laparoscopic versus open radical nephrectomy for the treatment of T3 renal cell carcinoma. World J Urol, 2015. 33: 25.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24647880

251. Desai, M.M., et al. Prospective randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy. J Urol, 2005. 173: 38.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592021

252. Nambirajan, T., et al. Prospective, randomized controlled study: transperitoneal laparoscopic versus retroperitoneoscopic radical nephrectomy. Urology, 2004. 64: 919.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15533478

253. Nadler, R.B., et al. A prospective study of laparoscopic radical nephrectomy for T1 tumors--is transperitoneal, retroperitoneal or hand assisted the best approach? J Urol, 2006. 175: 1230.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16515966

254. Gabr, A.H., et al. Approach and specimen handling do not influence oncological perioperative and long-term outcomes after laparoscopic radical nephrectomy. J Urol, 2009. 182: 874.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616234

255. Asimakopoulos, A.D., et al. Robotic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: a systematic review. BMC Urol, 2014. 14: 75.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25234265

256. Soga, N., et al. Comparison of radical nephrectomy techniques in one center: minimal incision portless endoscopic surgery versus laparoscopic surgery. Int J Urol, 2008. 15: 1018.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19138194

257. Park Y., et al. Laparoendoscopic single-site radical nephrectomy for localized renal cell carcinoma: comparison with conventional laparoscopic surgery. J Endourol 2009. 23: A19.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2037059562 RENAL CELL CARCINOMA - LIMITED UPDATE MARCH 2020

258. Gill, I.S., et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. J Urol, 2007. 178: 41.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17574056

259. Lane, B.R., et al. 7-year oncological outcomes after laparoscopic and open partial nephrectomy. J Urol, 2010. 183: 473.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20006866

260. Gong, E.M., et al. Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy in clinical T1a renal tumors. J Endourol, 2008. 22: 953.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18363510

261. Marszalek, M., et al. Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched-pair comparison of 200 patients. Eur Urol, 2009. 55: 1171.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19232819

262. Patel, P., et al. A Multicentered, Propensity Matched Analysis Comparing Laparoscopic and Open Surgery for pT3a Renal Cell Carcinoma. J Endourol, 2017. 31: 645.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28381117

263. Kaneko, G., et al. The benefit of laparoscopic partial nephrectomy in high body mass index patients. Jpn J Clin Oncol, 2012. 42: 619.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22561514

264. Muramaki, M., et al. Prognostic Factors Influencing Postoperative Development of Chronic Kidney Disease in Patients with Small Renal Tumors who Underwent Partial Nephrectomy. Curr Urol, 2013. 6: 129.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24917730

265. Tugcu, V., et al. Transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic partial nephrectomy: initial experience. Arch Ital Urol Androl, 2011. 83: 175.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22670314

266. Minervini, A., et al. Simple enucleation is equivalent to traditional partial nephrectomy for renal cell carcinoma: results of a nonrandomized, retrospective, comparative study. J Urol, 2011. 185: 1604.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21861225

267. Nisen, H., et al. Hand-assisted laparoscopic versus open partial nephrectomy in patients with T1 renal tumor: Comparative perioperative, functional and oncological outcome. Scand J Urol, 2015: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26317448

268. Bazzi, W.M., et al. Comparison of laparoendoscopic single-site and multiport laparoscopic radical and partial nephrectomy: a prospective, nonrandomized study. Urology, 2012. 80: 1039.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22990064

269. Chang, K.D., et al. Functional and oncological outcomes of open, laparoscopic and robot-assisted partial nephrectomy: a multicentre comparative matched-pair analyses with a median of 5 years' follow-up. BJU Int, 2018. 122: 618.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29645344

270. Masson-Lecomte, A., et al. A prospective comparison of the pathologic and surgical outcomes obtained after elective treatment of renal cell carcinoma by open or robot-assisted partial nephrectomy. Urol Oncol, 2013. 31: 924.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21906969

271. Alimi, Q., et al. Comparison of Short-Term Functional, Oncological, and Perioperative Outcomes Between Laparoscopic and Robotic Partial Nephrectomy Beyond the Learning Curve. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2018. 28: 1047.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29664692

272. Peyronnet, B., et al. Comparison of 1800 Robotic and Open Partial Nephrectomies for Renal Tumors. Ann Surg Oncol, 2016. 23: 4277.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27411552

273. Choi, J.E., et al. Comparison of perioperative outcomes between robotic and laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol, 2015. 67: 891.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25572825

274. Arora, S., et al. What is the hospital volume threshold to optimize inpatient complication rate after partial nephrectomy? Urol Oncol, 2018. 36: 339.e17.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29773492

275. Xia, L., et al. Hospital volume and outcomes of robot-assisted partial nephrectomy. BJU Int, 2018. 121: 900.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29232025

276. Peyronnet, B., et al. Impact of hospital volume and surgeon volume on robot-assisted partial nephrectomy outcomes: a multicentre study. BJU Int, 2018. 121: 916.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29504226

277. Tabayoyong, W., et al. Variation in Surgical Margin Status by Surgical Approach among Patients Undergoing Partial Nephrectomy for Small Renal Masses. J Urol, 2015. 194: 1548.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26094808

278. RENAL CELL CARCINOMA - LIMITED UPDATE MARCH 2020 63 278. Porpiglia, F., et al. Partial Nephrectomy in Clinical T1b Renal Tumors: Multicenter Comparative Study of Open, Laparoscopic and Robot-assisted Approach (the RECORd Project). Urology, 2016. 89: 45.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26743388

279. Steinestel, J., et al. Positive surgical margins in nephron-sparing surgery: risk factors and therapeutic consequences. World J Surg Oncol, 2014. 12: 252.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25103683

280. Wood, E.L., et al. Local Tumor Bed Recurrence Following Partial Nephrectomy in Patients with Small Renal Masses. J Urol, 2018. 199: 393.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28941919

281. Bensalah, K., et al. Positive surgical margin appears to have negligible impact on survival of renal cell carcinomas treated by nephron-sparing surgery. Eur Urol, 2010. 57: 466.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19359089

282. Lopez-Costea, M.A., et al. Oncological outcomes and prognostic factors after nephron-sparing surgery in renal cell carcinoma. Int Urol Nephrol, 2016. 48: 681.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26861062

283. Shah, P.H., et al. Positive Surgical Margins Increase Risk of Recurrence after Partial Nephrectomy for High Risk Renal Tumors. J Urol, 2016. 196: 327.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26907508

284. Tellini, R., et al. Positive Surgical Margins Predict Progression-free Survival After Nephron-sparing Surgery for Renal Cell Carcinoma: Results From a Single Center Cohort of 459 Cases With a Minimum Follow-up of 5 Years. Clin Genitourin Cancer, 2019. 17: e26.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30266249

285. Sundaram, V., et al. Positive margin during partial nephrectomy: does cancer remain in the renal remnant? Urology, 2011. 77: 1400.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21411126

286. Kim, S.P., et al. Treatment of Patients with Positive Margins after Partial Nephrectomy. J Urol, 2016. 196: 301.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27188474

287. Antic, T., et al. Partial nephrectomy for renal tumors: lack of correlation between margin status and local recurrence. Am J Clin Pathol, 2015. 143: 645.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25873497

288. Zini, L., et al. A population-based comparison of survival after nephrectomy vs nonsurgical management for small renal masses. BJU Int, 2009. 103: 899.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19154499

289. Xing, M., et al. Comparative Effectiveness of Thermal Ablation, Surgical Resection, and Active Surveillance for T1a Renal Cell Carcinoma: A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Medicare-linked Population Study. Radiology, 2018. 288: 81.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29737950

290. Sun, M., et al. 1634 Management of localized kidney cancer: calculating cancer-specific mortality and competing-risks of death tradeoffs between surgery and acive surveillance. J Urol, 2013. 189: e672.
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534713033764

291. Huang W.C., et al. Surveillance for the management of small renal masses: outcomes in a population-based cohort. J Urol, 2013: e483.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2013.31.6_suppl.343

292. Hyams E.S., et al. Partial nephrectomy vs. Non-surgical management for small renal massess: a populationbased comparison of disease-specific and overall survival. . J Urol, 2012. 187: E678.
https://www.jurology.com/article/S0022-5347(12)01914-3/abstract

293. Lane, B.R., et al. Active treatment of localized renal tumors may not impact overall survival in patients aged 75 years or older. Cancer, 2010. 116: 3119.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564627

294. Hollingsworth, J.M., et al. Five-year survival after surgical treatment for kidney cancer: a population-based competing risk analysis. Cancer, 2007. 109: 1763.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17351954

295. Volpe, A., et al. The natural history of incidentally detected small renal masses. Cancer, 2004. 100: 738.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14770429

296. Jewett, M.A., et al. Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney cancer. Eur Urol, 2011. 60: 39.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21477920

297. Smaldone, M.C., et al. Small renal masses progressing to metastases under active surveillance: a systematic review and pooled analysis. Cancer, 2012. 118: 997.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21766302

298. 64 RENAL CELL CARCINOMA - LIMITED UPDATE MARCH 2020 298. Patel, N., et al. Active surveillance of small renal masses offers short-term oncological efficacy equivalent to radical and partial nephrectomy. BJU Int, 2012. 110: 1270.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22564495

299. Pierorazio, P.M., et al. Five-year analysis of a multi-institutional prospective clinical trial of delayed intervention and surveillance for small renal masses: the DISSRM registry. Eur Urol, 2015. 68: 408.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25698065

300. Uzosike, A.C., et al. Growth Kinetics of Small Renal Masses on Active Surveillance: Variability and Results from the DISSRM Registry. J Urol, 2018. 199: 641.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28951284

301. Abou Youssif, T., et al. Active surveillance for selected patients with renal masses: updated results with long-term follow-up. Cancer, 2007. 110: 1010.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17628489

302. Abouassaly, R., et al. Active surveillance of renal masses in elderly patients. J Urol, 2008. 180: 505.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18550113

303. Crispen, P.L., et al. Natural history, growth kinetics, and outcomes of untreated clinically localized renal tumors under active surveillance. Cancer, 2009. 115: 2844.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19402168

304. Rosales, J.C., et al. Active surveillance for renal cortical neoplasms. J Urol, 2010. 183: 1698.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20299038

305. Pierorazio P, M.J., Allaf M. . Quality of life on active surveillance for small masses versus immediate intervention: interim analysis of the DISSRM (delayed intervention and surveillance for small renal masses) registry. J Urol, 2013. 189: e259.
https://www.jurology.com/article/S0022-5347(13)00461-8/fulltext

306. Sisul, D.M., et al. RENAL nephrometry score is associated with complications after renal cryoablation: a multicenter analysis. Urology, 2013. 81: 775.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23434099

307. Kim E.H., et al. Outcomes of laparoscopic and percutaneous cryoablation for renal masses. J Urol, 2013. 189: e492. [No abstract available].

308. Goyal, J., et al. Single-center comparative oncologic outcomes of surgical and percutaneous cryoablation for treatment of renal tumors. J Endourol, 2012. 26: 1413.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22642574

309. Jiang, K., et al. Laparoscopic cryoablation vs. percutaneous cryoablation for treatment of small renal masses: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget, 2017. 8: 27635.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28199973

310. Zargar, H., et al. Cryoablation for Small Renal Masses: Selection Criteria, Complications, and Functional and Oncologic Results. Eur Urol, 2016. 69: 116.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25819723

311. O'Malley, R.L., et al. A matched-cohort comparison of laparoscopic cryoablation and laparoscopic partial nephrectomy for treating renal masses. BJU Int, 2007. 99: 395.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17092288

312. Ko, Y.H., et al. A matched-cohort comparison of laparoscopic renal cryoablation using ultra-thin cryoprobes with open partial nephrectomy for the treatment of small renal cell carcinoma. Cancer Res Treat, 2008. 40: 184.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19688128

313. Desai, M.M., et al. Laparoscopic partial nephrectomy versus laparoscopic cryoablation for the small renal tumor. Urology, 2005. 66: 23.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16194703

314. Haber, G.P., et al. Tumour in solitary kidney: laparoscopic partial nephrectomy vs laparoscopic cryoablation. BJU Int, 2012. 109: 118.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21895929

315. Guillotreau, J., et al. Robotic partial nephrectomy versus laparoscopic cryoablation for the small renal mass. Eur Urol, 2012. 61: 899.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22264680

316. Klatte, T., et al. Perioperative, oncologic, and functional outcomes of laparoscopic renal cryoablation and open partial nephrectomy: a matched pair analysis. J Endourol, 2011. 25: 991.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21568698

317. Whitson, J.M., et al. Population-based comparative effectiveness of nephron-sparing surgery vs ablation for small renal masses. BJU Int, 2012. 110: 1438.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22639860

318. Lian, H., et al. Single-center comparison of complications in laparoscopic and percutaneous radiofrequency ablation with ultrasound guidance for renal tumors. Urology, 2012. 80: 119. RENAL CELL CARCINOMA - LIMITED UPDATE MARCH 2020 65
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22633890

319. Young, E.E., et al. Comparison of safety, renal function outcomes and efficacy of laparoscopic and percutaneous radio frequency ablation of renal masses. J Urol, 2012. 187: 1177.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22357170

320. Kim, S.D., et al. Radiofrequency ablation of renal tumors: four-year follow-up results in 47 patients. Korean J Radiol, 2012. 13: 625.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22977331

321. Trudeau, V., et al. Comparison of Postoperative Complications and Mortality Between Laparoscopic and Percutaneous Local Tumor Ablation for T1a Renal Cell Carcinoma: A Population-based Study. Urology, 2016. 89: 63.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26514977

322. Takaki, H., et al. Midterm results of radiofrequency ablation versus nephrectomy for T1a renal cell carcinoma. Jpn J Radiol, 2010. 28: 460.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20661697

323. Olweny, E.O., et al. Radiofrequency ablation versus partial nephrectomy in patients with solitary clinical T1a renal cell carcinoma: comparable oncologic outcomes at a minimum of 5 years of follow-up. Eur Urol, 2012. 61: 1156.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22257424

324. Arnoux, V., et al. [Perioperative outcomes and mid-term results of radiofrequency ablation and partial nephrectomy in indications of renal tumor treatment and imperative nephron-sparing procedure]. Prog Urol, 2013. 23: 99.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23352302

325. Acosta Ruiz, V., et al. Periprocedural outcome after laparoscopic partial nephrectomy versus radiofrequency ablation for T1 renal tumors: a modified R.E.N.A.L nephrometry score adjusted comparison. Acta Radiol, 2019. 60: 260.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29911400

326. Pan, X.W., et al. Radiofrequency ablation versus partial nephrectomy for treatment of renal masses: A systematic review and meta-analysis. Kaohsiung J Med Sci, 2015. 31: 649.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26709228

327. Liu, N., et al. Percutaneous radiofrequency ablation for renal cell carcinoma vs. partial nephrectomy: Comparison of long-term oncologic outcomes in both clear cell and non-clear cell of the most common subtype. Urol Oncol, 2017. 35: 530.e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28408296

328. Rivero, J.R., et al. Partial Nephrectomy versus Thermal Ablation for Clinical Stage T1 Renal Masses: Systematic Review and Meta-Analysis of More than 3,900 Patients. J Vasc Interv Radiol, 2018. 29: 18.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29102464

329. Uhlig, A., et al. Treatment for Localized T1a Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Survival Benefit for Cryosurgery and Thermal Ablation Compared to Deferred Therapy. Cardiovasc Intervent Radiol, 2018. 41: 277.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29075878

330. Kunkle, D.A., et al. Excise, ablate or observe: the small renal mass dilemma--a meta-analysis and review. J Urol, 2008. 179: 1227.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18280512

331. Atwell, T.D., et al. Percutaneous ablation of renal masses measuring 3.0 cm and smaller: comparative local control and complications after radiofrequency ablation and cryoablation. AJR Am J Roentgenol, 2013. 200: 461.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23345372

332. Samarasekera D., et al. Percutaneous radiofrequency ablation versus percutaneous cryoablation: long-term outcomes following ablation for renal cell carcinoma. J Urol, 2013. 189: e737.
https://www.jurology.com/article/S0022-5347(13)03121-2/pdf

333. Zhou, W., et al. Thermal Ablation of T1c Renal Cell Carcinoma: A Comparative Assessment of Technical Performance, Procedural Outcome, and Safety of Microwave Ablation, Radiofrequency Ablation, and Cryoablation. J Vasc Interv Radiol, 2018. 29: 943.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29628298

334. Bhindi, B., et al. The role of lymph node dissection in the management of renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. BJU Int, 2018. 121: 684.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29319926

335. Hallscheidt, P., et al. [Preoperative and palliative embolization of renal cell carcinomas: follow-up of 49 patients]. Rofo, 2006. 178: 391.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16612730

336. Nesbitt, J.C., et al. Surgical management of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. Ann Thorac Surg, 1997. 63: 1592.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9205155

337. 66 RENAL CELL CARCINOMA - LIMITED UPDATE MARCH 2020 337. Hatcher, P.A., et al. Surgical management and prognosis of renal cell carcinoma invading the vena cava. J Urol, 1991. 145: 20.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1984092

338. Neves, R.J., et al. Surgical treatment of renal cancer with vena cava extension. Br J Urol, 1987. 59: 390.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3594097

339. Haferkamp, A., et al. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension into the vena cava: prospective longterm followup. J Urol, 2007. 177: 1703.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17437789

340. Kirkali, Z., et al. A critical analysis of surgery for kidney cancer with vena cava invasion. Eur Urol, 2007. 52: 658.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17548146

341. Moinzadeh, A., et al. Prognostic significance of tumor thrombus level in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension. Is all T3b the same? J Urol, 2004. 171: 598.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14713768

342. Kaplan, S., et al. Surgical management of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. Am J Surg, 2002. 183: 292.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11943130

343. Bissada, N.K., et al. Long-term experience with management of renal cell carcinoma involving the inferior vena cava. Urology, 2003. 61: 89.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12559273

344. Skinner, D.G., et al. Vena caval involvement by renal cell carcinoma. Surgical resection provides meaningful longterm survival. Ann Surg, 1989. 210: 387.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2774709

345. Lardas, M., et al. Systematic Review of Surgical Management of Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma with Vena Caval Thrombus. Eur Urol, 2016. 70: 265.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26707869

346. Ljungberg, B., et al. Systematic Review Methodology for the European Association of Urology Guidelines for Renal Cell Carcinoma (2014 update).
https://uroweb.org/wp-content/uploads/Systematic_methodology_RCC_2014_update.pdf

347. Wotkowicz, C., et al. Management of renal cell carcinoma with vena cava and atrial thrombus: minimal access vs median sternotomy with circulatory arrest. BJU Int, 2006. 98: 289.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16879667

348. Faust, W, et al. Minimal access versus median sternotomy for cardiopulmonary bypass in the management of renal cell carcinoma with vena caval and atrial involvement. J Urol, 2013. 189 (Suppl.): e255.
https://www.researchgate.net/publication/274614629_624_MINIMAL_ACCESS_VERSUS_MEDIAN_STERNOTOMY_FOR_CARDIOPULMONARY_BYPASS_IN_THE_MANAGEMENT_OF_RENAL_CELL_CARCINOMA_WITH_VENA_CAVAL_AND_ATRIAL_INVOLVMENT

349. Chan, A.A., et al. Impact of preoperative renal artery embolization on surgical outcomes and overall survival in patients with renal cell carcinoma and inferior vena cava thrombus. J Urol, 2011: e707.
https://www.jurology.com/article/S0022-5347(11)02340-8/pdf

350. Orihashi, K., et al. Deep hypothermic circulatory arrest for resection of renal tumor in the inferior vena cava: beneficial or deleterious? Circ J, 2008. 72: 1175.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18577831

351. Galligioni, E., et al. Adjuvant immunotherapy treatment of renal carcinoma patients with autologous tumor cells and bacillus Calmette-Guerin: five-year results of a prospective randomized study. Cancer, 1996. 77: 2560.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8640706

352. Figlin, R.A., et al. Multicenter, randomized, phase III trial of CD8(+) tumor-infiltrating lymphocytes in combination with recombinant interleukin-2 in metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol, 1999. 17: 2521.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561318

353. Clark, J.I., et al. Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: a cytokine working group randomized trial. J Clin Oncol, 2003. 21: 3133.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12810695

354. Atzpodien, J., et al. Adjuvant treatment with interleukin-2- and interferon-alpha2a-based chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy: results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). Br J Cancer, 2005. 92: 843.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15756254

355. Jocham, D., et al. Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial. Lancet, 2004. 363: 594.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14987883

356. Janowitz, T., et al. Adjuvant therapy in renal cell carcinoma-past, present, and future. Semin Oncol, 2013. 40: 482. RENAL CELL CARCINOMA - LIMITED UPDATE MARCH 2020 67
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23972712

357. Wood, C., et al. An adjuvant autologous therapeutic vaccine (HSPPC-96; vitespen) versus observation alone for patients at high risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: a multicentre, open-label, randomised phase III trial. Lancet, 2008. 372: 145.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18602688

358. Chamie, K., et al. Adjuvant Weekly Girentuximab Following Nephrectomy for High-Risk Renal Cell Carcinoma: The ARISER Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol, 2017. 3: 913.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25823535

359. Haas, N.B., et al. Adjuvant Treatment for High-Risk Clear Cell Renal Cancer: Updated Results of a High-Risk Subset of the ASSURE Randomized Trial. JAMA Oncol, 2017. 3: 1249.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28278333

360. Haas, N.B., et al. Initial results from ASSURE (E2805): Adjuvant sorafenib or sunitinib for unfavorable renal carcinoma, an ECOG-ACRIN-led, NCTN phase III trial. ASCO Meeting Abstracts, 2015. 33: 403.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.7_suppl.403

361. Motzer, R.J., et al. Randomized Phase III Trial of Adjuvant Pazopanib Versus Placebo After Nephrectomy in Patients With Localized or Locally Advanced Renal Cell Carcinoma. J Clin Oncol, 2017. 35: 3916.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28902533

362. Harshman, L.C., et al. Meta-analysis of disease free survival (DFS) as a surrogate for overall survival (OS) in localized renal cell carcinoma (RCC). J Clin Oncol, 2017. 35: 459.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29266178

363. Lenis, A.T., et al. Adjuvant Therapy for High Risk Localized Kidney Cancer: Emerging Evidence and Future Clinical Trials. J Urol, 2018. 199: 43.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28479237

364. Motzer, R.J., et al. Adjuvant Sunitinib for High-risk Renal Cell Carcinoma After Nephrectomy: Subgroup Analyses and Updated Overall Survival Results. Eur Urol, 2018. 73: 62.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28967554

365. Sun, M., et al. Adjuvant Vascular Endothelial Growth Factor–targeted Therapy in Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Pooled Analysis. Eur Urol, 2018. 74: 611.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29784193

366. Flanigan, R.C., et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. J Urol, 2004. 171: 1071.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767273

367. Clinical Trial to Assess the Importance of Nephrectomy (CARMENA). 2009. 2019 p. NCT00930033.
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00930033

368. Immediate Surgery or Surgery After Sunitinib Malate in Treating Patients With Metastatic Kidney Cancer (SURTIME). 2019.
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01099423

369. Bhindi, B., et al. Systematic Review of the Role of Cytoreductive Nephrectomy in the Targeted Therapy Era and Beyond: An Individualized Approach to Metastatic Renal Cell Carcinoma. Eur Urol, 2019. 75: 111.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30467042

370. Mejean, A., et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med, 2018. 379: 417.
https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1803675

371. Powles, T., et al. The outcome of patients treated with sunitinib prior to planned nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer. Eur Urol, 2011. 60: 448.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21612860

372. Heng, D.Y., et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. Eur Urol, 2014. 66: 704.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24931622

373. Dabestani, S., et al. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. Lancet Oncol, 2014. 15: e549.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25439697

374. Dabestani, S., et al. EAU Renal Cell Carcinoma Guideline Panel. Systematic review methodology for the EAU RCC Guideline 2013.
https://uroweb.org/wp-content/uploads/Systematic_methodology_RCC_2014_update.pdf

375. Brinkmann, O.A., et al. The Role of Residual Tumor Resection in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma and Partial Remission following Immunochemotherapy. Eur Urol Supplements, 2007. 6: 641.
https://www.eusupplements.europeanurology.com/article/S1569-9056(07)00097-8/pdf

376. Alt, A.L., et al. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. Cancer, 2011. 117: 2873.
68 RENAL CELL CARCINOMA - LIMITED UPDATE MARCH 2020
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21692048

377. Kwak, C., et al. Metastasectomy without systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma: comparison with conservative treatment. Urol Int, 2007. 79: 145.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17851285

378. Petralia G., et al. Complete metastasectomy is an independent predictor of cancer-specific survival in patients with clinically metastatic renal cell carcinoma. Eur Urol Suppl 2010, 2010: 162.
https://www.eusupplements.europeanurology.com/article/S1569-9056(10)60446-0/abstract

379. Russo, P., et al. Cytoreductive nephrectomy and nephrectomy/complete metastasectomy for metastatic renal cancer. Sci World J, 2007. 7: 768.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17619759

380. Staehler, M., et al. Metastasectomy significantly prolongs survival in patients with metastatic renal cancer. Eur Urol Suppl, 2009: 181.
https://www.jurology.com/article/S0022-5347(09)61409-9/pdf

381. Eggener, S.E., et al. Risk score and metastasectomy independently impact prognosis of patients with recurrent renal cell carcinoma. J Urol, 2008. 180: 873.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635225

382. Lee, S.E., et al. Metastatectomy prior to immunochemotherapy for metastatic renal cell carcinoma. Urol Int, 2006. 76: 256.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16601390

383. Fuchs, B., et al. Solitary bony metastasis from renal cell carcinoma: significance of surgical treatment. Clin Orthop Relat Res, 2005: 187.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15685074

384. Hunter, G.K., et al. The efficacy of external beam radiotherapy and stereotactic body radiotherapy for painful spinal metastases from renal cell carcinoma. Pract Radiat Oncol, 2012. 2: e95.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24674192

385. Zelefsky, M.J., et al. Tumor control outcomes after hypofractionated and single-dose stereotactic image-guided intensity-modulated radiotherapy for extracranial metastases from renal cell carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. 82: 1744.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21596489

386. Fokas, E., et al. Radiotherapy for brain metastases from renal cell cancer: should whole-brain radiotherapy be added to stereotactic radiosurgery?: analysis of 88 patients. Strahlenther Onkol, 2010. 186: 210.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20165820

387. Ikushima, H., et al. Fractionated stereotactic radiotherapy of brain metastases from renal cell carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. 48: 1389.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11121638

388. Staehler, M.D., et al. Liver resection for metastatic disease prolongs survival in renal cell carcinoma: 12-year results from a retrospective comparative analysis. World J Urol, 2010. 28: 543.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20440505

389. Amiraliev, A., et al. Treatment strategy in patients with pulmonary metastases of renal cell cancer. Int Cardiovasc Thor Surg, 2012: S20. [No abstract available].

390. Zerbi, A., et al. Pancreatic metastasis from renal cell carcinoma: which patients benefit from surgical resection? Ann Surg Oncol, 2008. 15: 1161.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18196343

391. Kickuth, R., et al. Interventional management of hypervascular osseous metastasis: role of embolotherapy before orthopedic tumor resection and bone stabilization. AJR Am J Roentgenol, 2008. 191: W240.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19020210

392. Forauer, A.R., et al. Selective palliative transcatheter embolization of bony metastases from renal cell carcinoma. Acta Oncol, 2007. 46: 1012.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17851849

393. Amato, R.J. Chemotherapy for renal cell carcinoma. Semin Oncol, 2000. 27: 177.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10768596

394. Negrier, S., et al. Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis: results of a randomized controlled trial. Cancer, 2007. 110: 2468. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17932908

395. Motzer, R.J., et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2007. 356: 115. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215529

396. Hudes, G., et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2007. 356: 2271. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17538086

397. RENAL CELL CARCINOMA - LIMITED UPDATE MARCH 2020 69 397. Rosenberg, S.A., et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. J Natl Cancer Inst, 1993. 85: 622. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8468720

398. Heng, D.Y., et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. J Clin Oncol, 2009. 27: 5794. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19826129

399. Fyfe, G., et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. J Clin Oncol, 1995. 13: 688. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7884429

400. McDermott, D.F., et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol, 2005. 23: 133. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15625368

401. Ribas, A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. N Engl J Med, 2012. 366: 2517. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22658126

402. McDermott, D.F., et al. Clinical activity and molecular correlates of response to atezolizumab alone or in combination with bevacizumab versus sunitinib in renal cell carcinoma. Nat Med, 2018. 24: 749. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29867230

403. McDermott, D.F., et al. Pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in advanced clear cell renal cell carcinoma (accRCC): Results from cohort A of KEYNOTE-427. J Clin Oncol, 2018. 36. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4500

404. Motzer, R.J., et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med, 2018. 378: 1277. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29562145

405. Tannir, N.M., et al. Thirty-month follow-up of the phase III CheckMate 214 trial of first-line nivolumab + ipilimumab (N+I) or sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol, 2019. 37: 547. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.547

406. Motzer, R.J., et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2019. 20: 1370. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31427204

407. Rini, B.I., et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med, 2019. 380: 1116. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30779529

408. Motzer, R.J., et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med, 2019. 380: 1103. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30779531

409. Motzer, R.J., et al. IMmotion151: A Randomized Phase III Study of Atezolizumab Plus Bevacizumab vs Sunitinib in Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC). J Clin Oncol, 2018. 36: 578. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30779531

410. Motzer R.J., et al. Nivolumab + Ipilimumab (N+I) vs Sunitinib (S) for treatment-naïve advanced or metastatic renal cell carcinoma (aRCC): results from CheckMate 214, including overall survival by subgroups.J Oncol Pharmacy Prac 2018. 24: abstract 39. https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1078155218764286

411. Patel, P.H., et al. Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma. Clin Cancer Res, 2006. 12: 7215. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17189392

412. Yang, J.C., et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. N Engl J Med, 2003. 349: 427. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12890841

413. Patard, J.J., et al. Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma. Eur Urol, 2006. 49: 633. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16481093

414. Escudier, B., et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2007. 356: 125. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215530

415. Bellmunt, J., et al. The medical treatment of metastatic renal cell cancer in the elderly: position paper of a SIOG Taskforce. Crit Rev Oncol Hematol, 2009. 69: 64. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18774306

416. Motzer, R.J., et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol, 2006. 70 RENAL CELL CARCINOMA - LIMITED UPDATE MARCH 2020 24: 16. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16330672

417. Motzer, R.J., et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol, 2009. 27: 3584. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19487381

418. Motzer, R.J., et al. Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol, 2012. 30: 1371. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22430274

419. Bracarda, S., et al. Sunitinib administered on 2/1 schedule in patients with metastatic renal cell carcinoma: the RAINBOW analysis. Ann Oncol, 2016. 27: 366. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26685011

420. Jonasch, E., et al. A randomized phase 2 study of MK-2206 versus everolimus in refractory renal cell carcinoma. Ann Oncol, 2017. 28: 804. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28049139

421. Sternberg, C.N., et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol, 2010. 28: 1061. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20100962

422. Motzer, R.J., et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2013. 369: 722. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23964934

423. Escudier, B., et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. J Clin Oncol, 2014. 32: 1412. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24687826

424. Rini, B.I., et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet, 2011. 378: 1931. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22056247

425. Dror Michaelson M., et al. Phase III AXIS trial of axitinib versus sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: Updated results among cytokine-treated patients. J Clin Oncol 2012. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 4546).
http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2012.30.15_suppl.4546

426. Motzer, R.J., et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol, 2013. 14: 552.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23598172

427. Hutson, T.E., et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. Lancet Oncol, 2013. 14: 1287.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24206640

428. Choueiri, T.K., et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2016. 17: 917.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27279544

429. Choueiri, T.K., et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. J Clin Oncol, 2017. 35: 591.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28199818

430. Choueiri, T.K., et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. Eur J Cancer, 2018. 94: 115.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29550566

431. Motzer, R.J., et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol, 2015. 16: 1473.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26482279

432. Motzer, R.J., et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. J Clin Oncol, 2013. 31: 3791.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24019545

433. Molina, A.M., et al. Efficacy of tivozanib treatment after sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma: crossover of a phase 3 study. Eur J Cancer, 2018. 94: 87.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29547835

434. Escudier B., et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. J Clin Oncol, 2010. 28: 2144.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16860997

435. Rini, B.I., et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. J Clin Oncol, 2008. 26: 5422.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18936475 RENAL CELL CARCINOMA - LIMITED UPDATE MARCH 2020 71

436. Rini, B.I., et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. J Clin Oncol, 2010. 28: 2137.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368558

437. Larkin, J.M., et al. Kinase inhibitors in the treatment of renal cell carcinoma. Crit Rev Oncol Hematol, 2006. 60: 216.
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S104084280600117X

438. Motzer, R.J., et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet, 2008. 372: 449.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18653228

439. Auvray, M., et al. Second-line targeted therapies after nivolumab-ipilimumab failure in metastatic renal cell carcinoma. Eur J Cancer, 2019. 108: 33.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30616146

440. Ornstein, M.C., et al. Prospective phase II multi-center study of individualized axitinib (Axi) titration for metastatic renal cell carcinoma (mRCC) after treatment with PD-1 / PD-L1 inhibitors. J Clin Oncol, 2018. 36.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4517

441. Coppin, C., et al. Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): a Cochrane systematic review of published randomised trials. BJU Int, 2011. 108: 1556.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21952069

442. Rini, B.I., et al. Tivozanib versus sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma (TIVO-3): a phase 3, multicentre, randomised, controlled, open-label study. Lancet Oncol, 2020. 21: 95.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31810797

443. Gore, M.E., et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. Lancet Oncol, 2009. 10: 757.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19615940

444. Sánchez P, C.E., Durán I. Non-clear cell advanced kidney cancer: is there a gold standard? Anticancer Drugs 2011. 22 S9.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21173605

445. Koh, Y., et al. Phase II trial of everolimus for the treatment of nonclear-cell renal cell carcinoma. Ann Oncol, 2013. 24: 1026.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23180114

446. Tannir, N.M., et al. A phase 2 trial of sunitinib in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma. Eur Urol, 2012. 62: 1013.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22771265

447. Ravaud A, et al. First-line sunitinib in type I and II papillary renal cell carcinoma (PRCC): SUPAP, a phase II study of the French Genito-Urinary Group (GETUG) and the Group of Early Phase trials (GEP) J. Clin Oncol, 2009. Vol 27, No 15S: 5146.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2009.27.15_suppl.5146

448. Escudier, B., et al. Open-label phase 2 trial of first-line everolimus monotherapy in patients with papillary metastatic renal cell carcinoma: RAPTOR final analysis. Eur J Cancer, 2016. 69: 226.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27680407

449. Tannir, N.M., et al. Everolimus Versus Sunitinib Prospective Evaluation in Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ESPN): A Randomized Multicenter Phase 2 Trial. Eur Urol, 2016. 69: 866.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26626617

450. Armstrong, A.J., et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. Lancet Oncol, 2016. 17: 378.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.4507

451. Kreshover, J.E., et al. Renal cell recurrence for T1 tumors after laparoscopic partial nephrectomy. J Endourol, 2013. 27: 1468.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24074156

452. Petros, F.G., et al. Oncologic outcomes of patients with positive surgical margin after partial nephrectomy: a 25-year single institution experience. World J Urol, 2018. 36: 1093.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29488096

453. Bansal, R.K., et al. Positive surgical margins during partial nephrectomy for renal cell carcinoma: Results from Canadian Kidney Cancer information system (CKCis) collaborative. Can Urol Assoc J, 2017. 11: 182.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28652876

454. Wah, T.M., et al. Radiofrequency ablation (RFA) of renal cell carcinoma (RCC): experience in 200 tumours. BJU Int, 2014. 113: 416.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24053769

455. Margulis, V., et al. Predictors of oncological outcome after resection of locally recurrent renal cell carcinoma. J Urol, 2009. 181: 2044.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19286220

456. 72 RENAL CELL CARCINOMA - LIMITED UPDATE MARCH 2020 456. Russell, C.M., et al. Multi-institutional Survival Analysis of Incidental Pathologic T3a Upstaging in Clinical T1 Renal Cell Carcinoma Following Partial Nephrectomy. Urology, 2018. 117: 95.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29678662

457. Srivastava, A., et al. Incidence of T3a up-staging and survival after partial nephrectomy: Size-stratified rates and implications for prognosis. Urol Oncol, 2018. 36: 12.e7.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28970053

458. Mouracade, P., et al. Imaging strategy and outcome following partial nephrectomy. Urol Oncol, 2017. 35: 660.e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28863862

459. Rieken, M., et al. Predictors of Cancer-specific Survival After Disease Recurrence in Patients With Renal Cell Carcinoma: The Effect of Time to Recurrence. Clin Genitourin Cancer, 2018. 16: e903.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29653814

460. Lam, J.S., et al. Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. J Urol, 2005. 173: 1853.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15879764

461. Scoll, B.J., et al. Age, tumor size and relative survival of patients with localized renal cell carcinoma: a surveillance, epidemiology and end results analysis. J Urol, 2009. 181: 506.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19084868

462. Beisland, C., et al. A prospective risk-stratified follow-up programme for radically treated renal cell carcinoma patients: evaluation after eight years of clinical use. World J Urol, 2016. 34: 1087.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26922650

463. Stewart-Merrill, S.B., et al. Oncologic Surveillance After Surgical Resection for Renal Cell Carcinoma: A Novel Risk-Based Approach. J Clin Oncol, 2015. 33: 4151.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26351352

464. Rini, B.I., et al. Validation of the 16-Gene Recurrence Score in Patients with Locoregional, High-Risk Renal Cell Carcinoma from a Phase III Trial of Adjuvant Sunitinib. Clin Cancer Res, 2018. 24: 4407.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29773662

465. Pettus, J.A., et al. Effect of baseline glomerular filtration rate on survival in patients undergoing partial or radical nephrectomy for renal cortical tumors. Mayo Clin Proc, 2008. 83: 1101.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18828969

466. Snow, D.C., et al. Rapid communication: chronic renal insufficiency after laparoscopic partial nephrectomy and radical nephrectomy for pathologic t1a lesions. J Endourol, 2008. 22: 337.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18257672

467. Zini, L., et al. Radical versus partial nephrectomy: effect on overall and noncancer mortality. Cancer, 2009. 115: 1465.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19195042

468. Jeldres, C., et al. Partial versus radical nephrectomy in patients with adverse clinical or pathologic characteristics. Urology, 2009. 73: 1300.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19376568

469. Bruno, J.J., 2nd, et al. Renal cell carcinoma local recurrences: impact of surgical treatment and concomitant metastasis on survival. BJU Int, 2006. 97: 933.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16643473

470. Sandhu, S.S., et al. Surgical excision of isolated renal-bed recurrence after radical nephrectomy for renal cell carcinoma. BJU Int, 2005. 95: 522.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15705072

471. Bani-Hani, A.H., et al. Associations with contralateral recurrence following nephrectomy for renal cell carcinoma using a cohort of 2,352 patients. J Urol, 2005. 173: 391.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15643178

472. Schaner, E.G., et al. Comparison of computed and conventional whole lung tomography in detecting pulmonary nodules: a prospective radiologic-pathologic study. Am J Roentgenol, 1978. 131: 51.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/97985

473. Patel, T. Lung Metastases Imaging. 2017.
https://emedicine.medscape.com/article/358090-overview

474. Chang, A.E., et al. Evaluation of computed tomography in the detection of pulmonary metastases: a prospective study. Cancer, 1979. 43: 913.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/284842

475. Doornweerd, B.H., et al. Chest X-ray in the follow-up of renal cell carcinoma. World J Urol, 2014. 32: 1015.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24096433

476. McDonald, J.S., et al. Frequency of acute kidney injury following intravenous contrast medium administration: a systematic review and meta-analysis. Radiology, 2013. 267: 119.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23319662

477. RENAL CELL CARCINOMA - LIMITED UPDATE MARCH 2020 73 477. Patard, J.J., et al. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. J Urol, 2004. 171: 2181.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126781

478. Kattan, M.W., et al. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. J Urol, 2001. 166: 63.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11435824

479. Lam, J.S., et al. Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system. J Urol, 2005. 174: 466.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16006866

480. Cindolo, L., et al. Comparison of predictive accuracy of four prognostic models for nonmetastatic renal cell carcinoma after nephrectomy: a multicenter European study. Cancer, 2005. 104: 1362.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16116599

481. Skolarikos, A., et al. A review on follow-up strategies for renal cell carcinoma after nephrectomy. Eur Urol, 2007. 51: 1490.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17229521

482. Chin, A.I., et al. Surveillance strategies for renal cell carcinoma patients following nephrectomy. Rev Urol, 2006.8: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16985554

483. Ravaud, A., et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. N Engl J Med, 2016. 375: 2246.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27718781

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К КЛИНИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО РАКУ ЯИЧКА

1. Albers, P., et al. Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update. Eur Urol, 2015. 68: 1054.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26297604
2. Guyatt, G.H., et al. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? BMJ, 2008. 336: 995.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18456631
3. Guyatt, G.H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336: 924.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18436948
4. Phillips B, et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. 1998.
https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/
5. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336: 1049.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18467413
6. Park, J.S., et al. Recent global trends in testicular cancer incidence and mortality. Medicine (Baltimore), 2018. 97: e12390.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30213007
7. Nigam, M., et al. Increasing incidence of testicular cancer in the United States and Europe between 1992 and 2009. World J Urol, 2014.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25030752
8. Gurney, J.K., et al. International Trends in the Incidence of Testicular Cancer: Lessons from 35 Years and 41 Countries. Eur Urol, 2019. 76: 615.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31324498
9. Bosl, G.J., et al. Testicular germ-cell cancer. N Engl J Med, 1997. 337: 242.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9227931
10. Kuczyk, M.A., et al. Alterations of the p53 tumor suppressor gene in carcinoma in situ of the testis. Cancer, 1996. 78: 1958.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8909317
11. Andreassen, K.E., et al. Genetic variation in AKT1, PTEN and the 8q24 locus, and the risk of testicular germ cell tumor. Hum Reprod, 2013. 28: 1995.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2363962340 TESTICULAR CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020
12. Loveday, C., et al. Validation of loci at 2q14.2 and 15q21.3 as risk factors for testicular cancer. Oncotarget, 2018. 9: 12630.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29560096
13. Litchfield, K., et al. Large-scale Sequencing of Testicular Germ Cell Tumour (TGCT) Cases Excludes Major TGCT Predisposition Gene. Eur Urol, 2018. 73: 828.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29433971
14. Looijenga, L.H., et al. Relevance of microRNAs in normal and malignant development, including human testicular germ cell tumours. Int J Androl, 2007. 30: 304.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17573854
15. Reuter, V.E. Origins and molecular biology of testicular germ cell tumors. Mod Pathol, 2005. 18 Suppl 2: S51.
https://www.nature.com/articles/3800309
16. Jorgensen, N., et al. Testicular dysgenesis syndrome comprises some but not all cases of hypospadias and impaired spermatogenesis. Int J Androl, 2010. 33: 298.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20132348
17. Lip, S.Z., et al. A meta-analysis of the risk of boys with isolated cryptorchidism developing testicular cancer in later life. Arch Dis Child, 2013. 98: 20.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23193201
18. Peng, X., et al. The association risk of male subfertility and testicular cancer: a systematic review. PLoS One, 2009. 4: e5591.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19440348
19. Greene, M.H., et al. Familial testicular germ cell tumors in adults: 2010 summary of genetic risk factors and clinical phenotype. Endocr Relat Cancer, 2010. 17: R109.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20228134
20. Lutke Holzik, M.F., et al. Genetic predisposition to testicular germ-cell tumours. Lancet Oncol, 2004. 5: 363.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15172357
21. Kharazmi, E., et al. Cancer Risk in Relatives of Testicular Cancer Patients by Histology Type and Age at Diagnosis: A Joint Study from Five Nordic Countries. Eur Urol, 2015. 68: 283.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25913387
22. Schaapveld, M., et al. Risk and prognostic significance of metachronous contralateral testicular germ cell tumours. Br J Cancer, 2012. 107: 1637.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23059747
23. Williamson, S.R., et al. The World Health Organization 2016 classification of testicular germ cell tumours: a review and update from the International Society of Urological Pathology Testis Consultation Panel. Histopathology, 2017. 70: 335.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27747907
24. Brierley, J.E., et al., The TNM Classification of Malignant Tumours 8th edition. 2016.
http://www.uicc.org/resources/tnm/publications-resources
25. Amin, M.B. et al. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. AJCC Cancer Staging Manual. 2017.
https://www.springer.com/la/book/9783319406176
26. Klepp, O., et al. Early clinical stages (CS1, CS1Mk+ and CS2A) of non-seminomatous testis cancer. Value of preand post-orchiectomy serum tumor marker information in prediction of retroperitoneal lymph node metastases. Swedish-Norwegian Testicular Cancer Project (SWENOTECA). Ann Oncol, 1990. 1: 281.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1702312
27. Verhoeven, R.H., et al. Markedly increased incidence and improved survival of testicular cancer in the Netherlands. Acta Oncol, 2014. 53: 342.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23992111
28. Mead, G.M., et al. The International Germ Cell Consensus Classification: a new prognostic factor-based staging classification for metastatic germ cell tumours. Clin Oncol (R Coll Radiol), 1997. 9: 207.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9315391
29. Germa-Lluch, J.R., et al. Clinical pattern and therapeutic results achieved in 1490 patients with germ-cell tumours of the testis: the experience of the Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG). Eur Urol, 2002. 42: 553.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12477650
30. Moul, J. Timely diagnosis of testicular cancer. Urol Clin North Am, 2007. 34: 109.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17484916
31. Mieritz, M.G., et al. Gynaecomastia in 786 adult men: clinical and biochemical findings. Eur J Endocrinol, 2017. 176: 555.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28179453

32. Shaw, J. Diagnosis and treatment of testicular cancer. Am Fam Physician, 2008. 77: 469.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18326165

33. TESTICULAR CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020 41 33. Angulo, J.C., et al. Clinicopathological study of regressed testicular tumors (apparent extragonadal germ cell neoplasms). J Urol, 2009. 182: 2303.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19762049

34. Mancini, M., et al. High prevalence of testicular cancer in azoospermic men without spermatogenesis. Hum Reprod, 2007. 22: 1042.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17220165

35. Maizlin, Z.V., et al. Leydig cell tumors of the testis: gray scale and color Doppler sonographic appearance. J Ultrasound Med, 2004. 23: 959.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15292565

36. Isidori, A.M., et al. Differential diagnosis of nonpalpable testicular lesions: qualitative and quantitative contrastenhanced US of benign and malignant testicular tumors. Radiology, 2014. 273: 606.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24968192

37. Pedersen, M.R., et al. Elastography and diffusion-weighted MRI in patients with testicular microlithiasis, normal testicular tissue, and testicular cancer: an observational study. Acta Radiol, 2019. 60: 535.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29969051

38. Rocher, L., et al. Characterization of Testicular Masses in Adults: Performance of Combined Quantitative Shear Wave Elastography and Conventional Ultrasound. Ultrasound Med Biol, 2019. 45: 720.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30600129

39. Pierorazio, P.M., et al. Performance Characteristics of Clinical Staging Modalities in Early-Stage Testicular Germ Cell Tumors: A Systematic Review. J Urol, 2019
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31609176

40. Leibovitch, L., et al. Improved accuracy of computerized tomography based clinical staging in low stage nonseminomatous germ cell cancer using size criteria of retroperitoneal lymph nodes. J Urol, 1995. 154: 1759.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7563341

41. Feldman, D.R., et al. Brain Metastases in Patients With Germ Cell Tumors: Prognostic Factors and Treatment Options--An Analysis From the Global Germ Cell Cancer Group. J Clin Oncol, 2016. 34: 345.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26460295

42. Kim, W., et al. US MR imaging correlation in pathologic conditions of the scrotum. Radiographics, 2007. 27: 1239.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17848688

43. Cassidy, F.H., et al. MR imaging of scrotal tumors and pseudotumors. Radiographics, 2010. 30: 665.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20462987

44. Manganaro, L., et al. A prospective study on contrast-enhanced magnetic resonance imaging of testicular lesions: distinctive features of Leydig cell tumours. Eur Radiol, 2015. 25: 3586.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25981218

45. Sohaib, S.A., et al. Prospective assessment of MRI for imaging retroperitoneal metastases from testicular germ cell tumours. Clin Radiol, 2009. 64: 362.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19264179

46. Pope, W.B. Brain metastases: neuroimaging. Handb Clin Neurol, 2018. 149: 89.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29307364

47. Fink, K.R., et al. Imaging of brain metastases. Surg Neurol Int, 2013. 4: S209.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23717792

48. de Wit, M., et al. [18F]-FDG-PET in clinical stage I/II non-seminomatous germ cell tumours: results of the German multicentre trial. Ann Oncol, 2008. 19: 1619.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18453520

49. Huddart, R.A., et al. 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the prediction of relapse in patients with high-risk, clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors: preliminary report of MRC Trial TE22--the NCRI Testis Tumour Clinical Study Group. J Clin Oncol, 2007. 25: 3090.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17634488

50. Oechsle, K., et al. [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonseminomatous germ cell tumors after chemotherapy: the German multicenter positron emission tomography study group. J Clin Oncol, 2008. 26: 5930.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19018083

51. Beyer, J., et al. Maintaining success, reducing treatment burden, focusing on survivorship: highlights from the third European consensus conference on diagnosis and treatment of germ-cell cancer. Ann Oncol, 2013. 24: 878.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23152360

52. De Santis, M., et al. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. J Clin Oncol, 2004. 22: 1034.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1502060542
TESTICULAR CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020

53. Bachner, M., et al. 2-(1)(8)fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for postchemotherapy seminoma residual lesions: a retrospective validation of the SEMPET trial. Ann Oncol, 2012. 23: 59.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21460378

54. Cathomas, R., et al. Questioning the Value of Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for Residual Lesions After Chemotherapy for Metastatic Seminoma: Results of an International Global Germ Cell Cancer Group Registry. J Clin Oncol, 2018. 36: 3381.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30285559

55. Gilligan, T.D., et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors. J Clin Oncol, 2010. 28: 3388.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20530278

56. Barlow, L.J., et al. Serum tumor markers in the evaluation of male germ cell tumors. Nat Rev Urol, 2010. 7: 610.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21068762

57. Dieckmann, K.P., et al. Serum Levels of MicroRNA miR-371a-3p: A Sensitive and Specific New Biomarker for Germ Cell Tumours. Eur Urol, 2017. 71: 213.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27495845

58. Murray, M.J., et al. The present and future of serum diagnostic tests for testicular germ cell tumours. Nat Rev Urol, 2016. 13: 715.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27754472

59. Dieckmann, K.P., et al. Serum Levels of MicroRNA-371a-3p (M371 Test) as a New Biomarker of Testicular Germ Cell Tumors: Results of a Prospective Multicentric Study. J Clin Oncol, 2019. 37: 1412.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30875280

60. Nappi, L., et al. Developing a Highly Specific Biomarker for Germ Cell Malignancies: Plasma miR371 Expression Across the Germ Cell Malignancy Spectrum. J Clin Oncol, 2019. 37: 3090.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31553692

61. Nicholson, B.D., et al. The diagnostic performance of current tumour markers in surveillance for recurrent testicular cancer: A diagnostic test accuracy systematic review. Cancer Epidemiol, 2019. 59: 15.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30658216

62. Mego, M., et al. Clinical utility of plasma miR-371a-3p in germ cell tumors. J Cell Mol Med, 2019. 23: 1128.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30536846

63. Leao, R., et al. Serum miRNA Predicts Viable Disease after Chemotherapy in Patients with Testicular Nonseminoma Germ Cell Tumor. J Urol, 2018. 200: 126.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29474847

64. Matei, D.V., et al. Reliability of Frozen Section Examination in a Large Cohort of Testicular Masses: What Did We Learn? Clin Genitourin Cancer, 2017. 15: e689.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28216275

65. Elert, A., et al. Accuracy of frozen section examination of testicular tumors of uncertain origin. Eur Urol, 2002. 41: 290.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12180230

66. Heidenreich, A., et al. Organ sparing surgery for malignant germ cell tumor of the testis. J Urol, 2001. 166: 2161.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11696727

67. Bieniek, J.M., et al. Prevalence and Management of Incidental Small Testicular Masses Discovered on Ultrasonographic Evaluation of Male Infertility. J Urol, 2018. 199: 481.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28789946

68. Scandura, G., et al. Incidentally detected testicular lesions <10 mm in diameter: can orchidectomy be avoided? BJU Int, 2018. 121: 575.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29032579

69. Skoogh, J., et al. Feelings of loss and uneasiness or shame after removal of a testicle by orchidectomy: a population-based long-term follow-up of testicular cancer survivors. Int J Androl, 2011. 34: 183.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20550599

70. Robinson, R., et al. Is it safe to insert a testicular prosthesis at the time of radical orchidectomy for testis cancer: an audit of 904 men undergoing radical orchidectomy. BJU Int, 2016. 117: 249.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25168859

71. Dieckmann, K.P., et al. Prevalence of contralateral testicular intraepithelial neoplasia in patients with testicular germ cell neoplasms. J Clin Oncol, 1996. 14: 3126.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8955658

72. Ruf, C.G., et al. Contralateral biopsies in patients with testicular germ cell tumours: patterns of care in Germany and recent data regarding prevalence and treatment of testicular intra-epithelial neoplasia. Andrology, 2015. 3: 92.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25146646

73. Andreassen, K.E., et al. Risk of metachronous contralateral testicular germ cell tumors: a population-based study of 7,102 Norwegian patients (1953-2007). Int J Cancer, 2011. 129: 2867.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21626506 TESTICULAR CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020 43

74. Harland, S.J., et al. Intratubular germ cell neoplasia of the contralateral testis in testicular cancer: defining a high risk group. J Urol, 1998. 160: 1353.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9751353

75. Tabernero, J., et al. Incidence of contralateral germ cell testicular tumors in South Europe: report of the experience at 2 Spanish university hospitals and review of the literature. J Urol, 2004. 171: 164.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14665868

76. Albers, P., et al. Clinical course and histopathologic risk factor assessment in patients with bilateral testicular germ cell tumors. Urology, 1999. 54: 714.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10510934

77. Heidenreich, A., et al. Contralateral testicular biopsy procedure in patients with unilateral testis cancer: is it indicated? Semin Urol Oncol, 2002. 20: 234.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12489055

78. Giwercman, A., et al. Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes of men with a history of cryptorchidism. J Urol, 1989. 142: 998.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2571738

79. Dieckmann, K.P., et al. Diagnosis of contralateral testicular intraepithelial neoplasia (TIN) in patients with testicular germ cell cancer: systematic two-site biopsies are more sensitive than a single random biopsy. Eur Urol, 2007. 51: 175.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16814456

80. Souchon, R., et al. Contralateral testicular cancer in spite of TIN-negative double biopsies and interval cisplatin chemotherapy. Strahlenther Onkol, 2006. 182: 289.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16673063

81. Moch, H. et al. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th ed. 2016, Lyon.
http://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=1&codcol=70&codcch=4008

82. Verrill, C., et al. Reporting and Staging of Testicular Germ Cell Tumors: The International Society of Urological Pathology (ISUP) Testicular Cancer Consultation Conference Recommendations. Am J Surg Pathol, 2017. 41: e22.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28368923

83. Verrill, C., et al. Intraoperative Consultation and Macroscopic Handling: The International Society of Urological Pathology (ISUP) Testicular Cancer Consultation Conference Recommendations. Am J Surg Pathol, 2018. 42: e33.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29579010

84. Berney, D.M., et al. Datasets for the reporting of neoplasia of the testis: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting. Histopathology, 2019. 74: 171.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30565308

85. Screening for testicular cancer: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. Ann Intern Med, 2011. 154: 483.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21464350

86. Ilic, D., et al. Screening for testicular cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2011: CD007853.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21328302

87. Thornton, C.P. Best Practice in Teaching Male Adolescents and Young Men to Perform Testicular Self- Examinations: A Review. J Pediatr Health Care, 2016. 30: 518.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26778347

88. Bandak, M., et al. Preorchiectomy Leydig Cell Dysfunction in Patients With Testicular Cancer. Clin Genitourin Cancer, 2017. 15: e37.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27524512

89. Rives, N., et al. The semen quality of 1158 men with testicular cancer at the time of cryopreservation: results of the French National CECOS Network. J Androl, 2012. 33: 1394.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22837112

90. Petersen, P.M., et al. Semen quality and reproductive hormones before and after orchiectomy in men with testicular cancer. J Urol, 1999. 161: 822.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10022693

91. Brydoy, M., et al. Paternity and testicular function among testicular cancer survivors treated with two to four cycles of cisplatin-based chemotherapy. Eur Urol, 2010. 58: 134.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20395037

92. Brydoy, M., et al. Sperm counts and endocrinological markers of spermatogenesis in long-term survivors of testicular cancer. Br J Cancer, 2012. 107: 1833.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23169336

93. Petersen, P.M., et al. Effect of graded testicular doses of radiotherapy in patients treated for carcinoma-in-situ in the testis. J Clin Oncol, 2002. 20: 1537.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11896102

94. Lampe, H., et al. Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancers. J Clin Oncol, 1997. 15: 239.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/899614844
TESTICULAR CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020

95. Weibring, K., et al. Sperm count in Swedish clinical stage I testicular cancer patients following adjuvant treatment. Ann Oncol, 2019. 30: 604.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30798330

96. Gilbert, K., et al. Fertility preservation for men with testicular cancer: Is sperm cryopreservation cost effective in the era of assisted reproductive technology? Urol Oncol, 2018. 36: 92.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29169844

97. Jacobsen, K.D., et al. Gonadal function and fertility in patients with bilateral testicular germ cell malignancy. Eur Urol, 2002. 42: 229.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12234507

98. Spermon, J.R., et al. Fertility in men with testicular germ cell tumors. Fertil Steril, 2003. 79 Suppl 3: 1543.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12801557

99. Nieschlag E, B.H., Pharmacology and clinical use of testosterone, In: Testosterone-Action, Deficiency, Substitution., B.H.M. Nieschlag E., Editor. 1999, Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York.

100. Arnon, J., et al. Genetic and teratogenic effects of cancer treatments on gametes and embryos. Hum Reprod Update, 2001. 7: 394.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11476352

101. Salonia, A., et al., EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health, in European Association of Urology Guidelines. 2020, European Association of Urology: Arnhem, The Netherlands.

102. Warde, P., et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. J Clin Oncol, 2002. 20: 4448.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12431967

103. Aparicio, J., et al. Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma: the Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group study. J Clin Oncol, 2005. 23: 8717.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16260698

104. Chung, P., et al. Evaluation of a prognostic model for risk of relapse in stage I seminoma surveillance. Cancer Med, 2015. 4: 155.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25236854

105. Mortensen, M.S., et al. A nationwide cohort study of stage I seminoma patients followed on a surveillance program. Eur Urol, 2014. 66: 1172.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25064686

106. Aparicio, J., et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma: a new nomogram derived from three consecutive, risk-adapted studies from the Spanish Germ Cell Cancer Group (SGCCG). Ann Oncol, 2014. 25: 2173.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25210015

107. Tandstad, T., et al. Treatment of stage I seminoma, with one course of adjuvant carboplatin or surveillance, riskadapted recommendations implementing patient autonomy: a report from the Swedish and Norwegian Testicular Cancer Group (SWENOTECA). Ann Oncol, 2016. 27: 1299.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27052649

108. Boormans, J.L., et al. Testicular Tumour Size and Rete Testis Invasion as Prognostic Factors for the Risk of Relapse of Clinical Stage I Seminoma Testis Patients Under Surveillance: a Systematic Review by the Testicular Cancer Guidelines Panel. Eur Urol, 2017.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29100813

109. Zengerling, F., et al. Prognostic factors for tumor recurrence in patients with clinical stage I seminoma undergoing surveillance-A systematic review. Urol Oncol, 2017. 36: 448.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28712790

110. Albers, P., et al. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. J Clin Oncol, 2003. 21: 1505.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12697874

111. Hoffmann, R., et al. Innovations in health care and mortality trends from five cancers in seven European countries between 1970 and 2005. Int J Public Health, 2014. 59: 341.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23989709

112. Zengerling, F., et al. German second-opinion network for testicular cancer: sealing the leaky pipe between evidence and clinical practice. Oncol Rep, 2014. 31: 2477.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24788853

113. Jones, A., et al. Is surveillance for stage 1 germ cell tumours of the testis appropriate outside a specialist centre? BJU Int, 1999. 84: 79.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10444129

114. Collette, L., et al. Impact of the treating institution on survival of patients with "poor-prognosis" metastatic nonseminoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party. J Natl Cancer Inst, 1999. 91: 839.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10340903
TESTICULAR CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020 45

115. Schrader, M., et al. Burden or relief: do second-opinion centers influence the quality of care delivered to patients with testicular germ cell cancer? Eur Urol, 2010. 57: 867.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19931248

116. Dieckmann, K.P., et al. Treatment of testicular intraepithelial neoplasia (intratubular germ cell neoplasia unspecified) with local radiotherapy or with platinum-based chemotherapy: a survey of the German Testicular Cancer Study Group. Ann Oncol, 2013. 24: 1332.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23293116

117. Classen, J., et al. Radiotherapy with 16 Gy may fail to eradicate testicular intraepithelial neoplasia: preliminary communication of a dose-reduction trial of the German Testicular Cancer Study Group. Br J Cancer, 2003. 88: 828.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12644817

118. 118. Stephenson, A., et al. Diagnosis and Treatment of Early Stage Testicular Cancer: AUA Guideline. J Urol, 2019. 202: 272.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31059667

119. 119. Hoei-Hansen, C.E., et al. Carcinoma in situ testis, the progenitor of testicular germ cell tumours: a clinical review. Ann Oncol, 2005. 16: 863.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15821122

120. 120. Cohn-Cedermark, G., et al. Surveillance vs. adjuvant therapy of clinical stage I testicular tumors - a review and the SWENOTECA experience. Andrology, 2015. 3: 102.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25270123

121. 121. Kollmannsberger, C., et al. Patterns of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance. J Clin Oncol, 2015. 33: 51.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25135991

122. Groll, R.J., et al. A comprehensive systematic review of testicular germ cell tumor surveillance. Crit Rev Oncol Hematol, 2007. 64: 182.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17644403

123. Aparicio, J., et al. Multicenter study evaluating a dual policy of postorchiectomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma. Ann Oncol, 2003. 14: 867.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12796024

124. Tandstad, T., et al. Management of seminomatous testicular cancer: a binational prospective population-based study from the Swedish norwegian testicular cancer study group. J Clin Oncol, 2011. 29: 719.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21205748

125. Nayan, M., et al. Conditional Risk of Relapse in Surveillance for Clinical Stage I Testicular Cancer. Eur Urol, 2017. 71: 120.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27527805

126. Chung, P., et al. Management of stage I seminomatous testicular cancer: a systematic review. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2010. 22: 6.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19775876

127. Oliver, R.T., et al. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214). J Clin Oncol, 2011. 29: 957.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21282539

128. Oliver, R.T., et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. Lancet, 2005. 366: 293.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16039331

129. Mead, G.M., et al. Randomized trials in 2466 patients with stage I seminoma: patterns of relapse and follow-up. J Natl Cancer Inst, 2011. 103: 241.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21212385

130. Fischer, S., et al. Outcome of Men With Relapse After Adjuvant Carboplatin for Clinical Stage I Seminoma. J Clin Oncol, 2017. 35: 194.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27893332

131. Fossa, S.D., et al. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: A Medical Research Council randomized trial. Medical Research Council Testicular Tumor Working Group. J Clin Oncol, 1999. 17: 1146.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10561173

132. Jones, W.G., et al. Randomized trial of 30 versus 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I Testicular Seminoma: a report on Medical Research Council Trial TE18, European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Trial 30942 (ISRCTN18525328). J Clin Oncol, 2005. 23: 1200.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15718317

133. Melchior, D., et al. Long term results and morbidity of paraaortic compared with paraaortic and iliac adjuvant radiation in clinical stage I seminoma. Anticancer Res, 2001. 21: 2989.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1171279946
TESTICULAR CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020

134. Bieri, S., et al. Seminoma of the testis: is scrotal shielding necessary when radiotherapy is limited to the paraaortic nodes? Radiother Oncol, 1999. 50: 349.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10392822

135. van den Belt-Dusebout, A.W., et al. Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. J Clin Oncol, 2007. 25: 4370.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17906202

136. Horwich, A., et al. Second cancer risk and mortality in men treated with radiotherapy for stage I seminoma. Br J Cancer, 2014. 110: 256.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24263066

137. Patel, H.D., et al. Radiotherapy for stage I and II testicular seminomas: Secondary malignancies and survival. Urol Oncol, 2017. 35: 606 e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28712791

138. Tandstad, T., et al. The ABC-study: A randomized phase III study comparing one course of adjuvant bleomycin, etoposide, and cisplatin (BEP) and one course of carboplatin AUC7 in clinical stage I seminomatous testicular cancer. J Clin Oncol, 2017. 35: TPS4593.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.TPS4593

139. Hamilton, R.J., et al. Treatment of Relapse of Clinical Stage I Nonseminomatous Germ Cell Tumors on Surveillance. J Clin Oncol, 2019. 37: 1919.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30802156

140. Klepp, O., et al. Prognostic factors in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: multivariate analysis of a prospective multicenter study. Swedish-Norwegian Testicular Cancer Group. J Clin Oncol, 1990. 8: 509.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1689773

141. Kollmannsberger, C., et al. Non-risk-adapted surveillance for patients with stage I nonseminomatous testicular germ-cell tumors: diminishing treatment-related morbidity while maintaining efficacy. Ann Oncol, 2010. 21: 1296.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19875756

142. Nichols, C.R., et al. Active surveillance is the preferred approach to clinical stage I testicular cancer. J Clin Oncol, 2013. 31: 3490.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24002502

143. Cullen, M.H., et al. Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: a Medical Research Council report. J Clin Oncol, 1996. 14: 1106.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8648364

144. Pont, J., et al. Adjuvant chemotherapy for high-risk clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell cancer: long-term results of a prospective trial. J Clin Oncol, 1996. 14: 441.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8636755

145. Chevreau, C., et al. Long-term efficacy of two cycles of BEP regimen in high-risk stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors with embryonal carcinoma and/or vascular invasion. Eur Urol, 2004. 46: 209.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15245815

146. Bohlen, D., et al. Fertility and sexual function following orchiectomy and 2 cycles of chemotherapy for stage I high risk nonseminomatous germ cell cancer. J Urol, 2001. 165: 441.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11176393

147. Tandstad, T., et al. Risk-adapted treatment in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: the SWENOTECA management program. J Clin Oncol, 2009. 27: 2122.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19307506

148. Tandstad, T., et al. One course of adjuvant BEP in clinical stage I nonseminoma mature and expanded results from the SWENOTECA group. Ann Oncol, 2014. 25: 2167.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25114021

149. Huddart, R.A., et al. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. J Clin Oncol, 2003. 21: 1513.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12697875

150. Westermann, D.H., et al. Long-term followup results of 1 cycle of adjuvant bleomycin, etoposide and cisplatin chemotherapy for high risk clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis. J Urol, 2008. 179: 163.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18001800

151. Albers, P., et al. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I Nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. J Clin Oncol, 2008. 26: 2966.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18458040

152. TESTICULAR CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020 47 152. Flechtner, H.H., et al. Quality-of-Life Analysis of the German Prospective Multicentre Trial of Single-cycle Adjuvant BEP Versus Retroperitoneal Lymph Node Dissection in Clinical Stage I Nonseminomatous Germ Cell Tumours. Eur Urol, 2016. 69: 518.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26620368

153. Heidenreich, A., et al. Complications of primary nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: experience of the German Testicular Cancer Study Group. J Urol, 2003. 169: 1710.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12686815

154. Nicolai, N., et al. Retroperitoneal lymph node dissection with no adjuvant chemotherapy in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumours: long-term outcome and analysis of risk factors of recurrence. Eur Urol, 2010. 58: 912.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20817343

155. Nicolai, N., et al. Laparoscopic Retroperitoneal Lymph Node Dissection for Clinical Stage I Nonseminomatous Germ Cell Tumors of the Testis: Safety and Efficacy Analyses at a High Volume Center. J Urol, 2018. 199: 741.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28964782

156. Al-Ahmadie, H.A., et al. Primary retroperitoneal lymph node dissection in low-stage testicular germ cell tumors: a detailed pathologic study with clinical outcome analysis with special emphasis on patients who did not receive adjuvant therapy. Urology, 2013. 82: 1341.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24094656

157. Foster, R.S., et al. Clinical stage I nonseminoma: surgery versus surveillance. Semin Oncol, 1998. 25: 145.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9562447

158. Pearce, S.M., et al. Safety and Early Oncologic Effectiveness of Primary Robotic Retroperitoneal Lymph Node Dissection for Nonseminomatous Germ Cell Testicular Cancer. Eur Urol, 2017. 71: 476.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27234998

159. Baniel, J., et al. Late relapse of testicular cancer. J Clin Oncol, 1995. 13: 1170.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23839244

160. Baniel, J., et al. Cost- and risk-benefit considerations in the management of clinical stage I nonseminomatous testicular tumors. Ann Surg Oncol, 1996. 3: 86.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8770308

161. Rustin, G.J., et al. Randomized trial of two or five computed tomography scans in the surveillance of patients with stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: Medical Research Council Trial TE08, ISRCTN56475197--the National Cancer Research Institute Testis Cancer Clinical Studies Group. J Clin Oncol, 2007. 25: 1310.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17416851

162. Giannatempo, P., et al. Treatment and Clinical Outcomes of Patients with Teratoma with Somatic-Type Malignant Transformation: An International Collaboration. J Urol, 2016. 196: 95.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26748165

163. Krege, S., et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part I. Eur Urol, 2008. 53: 478.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18191324

164. International Prognostic Factors Study Group. Prognostic Factors in Patients With Metastatic Germ Cell Tumors Who Experienced Treatment Failure With Cisplatin-Based First-Line Chemotherapy. J Clin Oncol, 2010. 28: 4906.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20956623

165. Aparicio, J., et al. Treatment and Outcome of Patients with Stage IS Testicular Cancer: A Retrospective Study from the Spanish Germ Cell Cancer Group. J Urol, 2019. 202: 742.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31163007

166. Ahmed, K.A., et al. Outcomes and treatment patterns as a function of time in stage IS testicular seminoma: a population-based analysis. Cancer Epidemiol, 2014. 38: 124.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24613492

167. Classen, J., et al. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. J Clin Oncol, 2003. 21: 1101.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12637477

168. Chung, P.W., et al. Stage II testicular seminoma: patterns of recurrence and outcome of treatment. Eur Urol, 2004. 45: 754.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15149748

169. Hallemeier, C.L., et al. Long-term outcomes of radiotherapy for stage II testicular seminoma--the Mayo Clinic experience. Urol Oncol, 2013. 31: 1832.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22537538

170. Horwich, A., et al. Neoadjuvant carboplatin before radiotherapy in stage IIA and IIB seminoma. Ann Oncol, 2013. 24: 2104.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2359270248
TESTICULAR CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020

171. Giannatempo, P., et al. Radiotherapy or chemotherapy for clinical stage IIA and IIB seminoma: a systematic review and meta-analysis of patient outcomes. Ann Oncol, 2015. 26: 657.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25214543

172. Krege, S., et al. Single agent carboplatin for CS IIA/B testicular seminoma. A phase II study of the German Testicular Cancer Study Group (GTCSG). Ann Oncol, 2006. 17: 276.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16254023

173. Stephenson, A.J., et al. Nonrandomized comparison of primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage IIA and IIB nonseminomatous germ cell testicular cancer. J Clin Oncol, 2007. 25: 5597.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18065732

174. Weissbach, L., et al. RPLND or primary chemotherapy in clinical stage IIA/B nonseminomatous germ cell tumors? Results of a prospective multicenter trial including quality of life assessment. Eur Urol, 2000. 37: 582.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10765098

175. Williams, S.D., et al. Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular cancer. N Engl J Med, 1987. 317: 1433.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2446132

176. Horwich, A., et al. Primary chemotherapy for stage II nonseminomatous germ cell tumors of the testis. J Urol, 1994. 151: 72.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8254836

177. Donohue, J.P., et al. The role of retroperitoneal lymphadenectomy in clinical stage B testis cancer: the Indiana University experience (1965 to 1989). J Urol, 1995. 153: 85.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7966799

178. Bokemeyer, C., et al. Metastatic seminoma treated with either single agent carboplatin or cisplatin-based combination chemotherapy: a pooled analysis of two randomised trials. Br J Cancer, 2004. 91: 683.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15266338

179. Fizazi, K., et al. A risk-adapted study of cisplatin and etoposide, with or without ifosfamide, in patients with metastatic seminoma: results of the GETUG S99 multicenter prospective study. Eur Urol, 2014. 65: 381.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24094847

180. de Wit, R. Refining the optimal chemotherapy regimen in good prognosis germ cell cancer: interpretation of the current body of knowledge. J Clin Oncol, 2007. 25: 4346.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17906198

181. de Wit, R., et al. Importance of bleomycin in combination chemotherapy for good-prognosis testicular nonseminoma: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol, 1997. 15: 1837.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9164193

182. Horwich, A., et al. Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a Multiinstitutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial. J Clin Oncol, 1997. 15: 1844.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9164194

183. de Wit, R., et al. Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5-day schedule in good-prognosis germ cell cancer: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council. J Clin Oncol, 2001. 19: 1629.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11250991

184. Fossa, S.D., et al. Quality of life in good prognosis patients with metastatic germ cell cancer: a prospective study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group/Medical Research Council Testicular Cancer Study Group (30941/TE20). J Clin Oncol, 2003. 21: 1107.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12637478

185. Grimison, P.S., et al. Comparison of two standard chemotherapy regimens for good-prognosis germ cell tumors: updated analysis of a randomized trial. J Natl Cancer Inst, 2010. 102: 1253.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20631341

186. Culine, S., et al. Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic nonseminomatous germcell tumors: a randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP). Ann Oncol, 2007. 18: 917.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17351252

187. Cary, K.C., et al. The impact of bleomycin on retroperitoneal histology at post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection of good risk germ cell tumors. J Urol, 2015. 193: 507.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25254937

188. Shamash, J., et al. A randomized phase III study of 72 h infusional versus bolus bleomycin in BEP (bleomycin, etoposide and cisplatin) chemotherapy to treat IGCCCG good prognosis metastatic germ cell tumours (TE-3). Ann Oncol, 2017. 28: 1333.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28327896
TESTICULAR CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020 49

189. Fossa, S.D., et al. Filgrastim during combination chemotherapy of patients with poor-prognosis metastatic germ cell malignancy. European Organization for Research and Treatment of Cancer, Genito-Urinary Group, and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party, Cambridge, United Kingdom. J Clin Oncol, 1998. 16: 716.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9469362

190. de Wit, R., et al. Four cycles of BEP vs four cycles of VIP in patients with intermediate-prognosis metastatic testicular non-seminoma: a randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer. Br J Cancer, 1998. 78: 828.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9743309

191. de Wit, R., et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel-bleomycin, etoposide, and cisplatin (BEP) to standard BEP in intermediate-prognosis germ-cell cancer: intergroup study EORTC 30983. J Clin Oncol, 2012. 30: 792.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22271474

192. Seidel, C., et al. Intermediate prognosis in metastatic germ cell tumours-outcome and prognostic factors. Eur J Cancer, 2018. 94: 16.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29505967

193. Olofsson, S.E., et al. Population-based study of treatment guided by tumor marker decline in patients with metastatic nonseminomatous germ cell tumor: a report from the Swedish-Norwegian Testicular Cancer Group. J Clin Oncol, 2011. 29: 2032.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21482994

194. Nichols, C.R., et al. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. J Clin Oncol, 1998. 16: 1287.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9552027

195. Daugaard, G., et al. A randomized phase III study comparing standard dose BEP with sequential high-dose cisplatin, etoposide, and ifosfamide (VIP) plus stem-cell support in males with poor-prognosis germ-cell cancer. An intergroup study of EORTC, GTCSG, and Grupo Germinal (EORTC 30974). Ann Oncol, 2011. 22: 1054.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21059637

196. Motzer, R.J., et al. Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poorprognosis metastatic germ cell tumors. J Clin Oncol, 2007. 25: 247.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17235042

197. Fizazi, K., et al. Early predicted time to normalization of tumor markers predicts outcome in poor-prognosis nonseminomatous germ cell tumors. J Clin Oncol, 2004. 22: 3868.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15302906

198. Fizazi, K., et al. Personalised chemotherapy based on tumour marker decline in poor prognosis germ-cell tumours (GETUG 13): a phase 3, multicentre, randomised trial. Lancet Oncol, 2014. 15: 1442.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25456363

199. Bokemeyer, C., et al. Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis. J Clin Oncol, 2002. 20: 1864.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11919246

200. Kollmannsberger, C., et al. Identification of prognostic subgroups among patients with metastatic 'IGCCCG poor-prognosis' germ-cell cancer: an explorative analysis using cart modeling. Ann Oncol, 2000. 11: 1115.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11061604

201. Bokemeyer, C., et al. First-line high-dose chemotherapy compared with standard-dose PEB/VIP chemotherapy in patients with advanced germ cell tumors: A multivariate and matched-pair analysis. J Clin Oncol, 1999. 17: 3450.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10550141

202. Thibault, C., et al. Compliance with guidelines and correlation with outcome in patients with advanced germ-cell tumours. Eur J Cancer, 2014. 50: 1284.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24560488

203. Massard, C., et al. Poor prognosis nonseminomatous germ-cell tumours (NSGCTs): should chemotherapy doses be reduced at first cycle to prevent acute respiratory distress syndrome in patients with multiple lung metastases? Ann Oncol, 2010. 21: 1585.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20181575

204. Gillessen, S., et al. Low-dose induction chemotherapy with Baby-BOP in patients with metastatic germ-cell tumours does not compromise outcome: a single-centre experience. Ann Oncol, 2010. 21: 1589.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20164149

205. Woldu, S.L., et al. Impact of hospital case volume on testicular cancer outcomes and practice patterns. Urol Oncol, 2018. 36: 14.e7.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2893518550
TESTICULAR CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020

206. Gerl, A., et al. Prognostic implications of tumour marker analysis in non-seminomatous germ cell tumours with poor prognosis metastatic disease. Eur J Cancer, 1993. 29A: 961.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7684597

207. Murphy, B.A., et al. Serum tumor marker decline is an early predictor of treatment outcome in germ cell tumor patients treated with cisplatin and ifosfamide salvage chemotherapy. Cancer, 1994. 73: 2520.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7513603

208. Andre, F., et al. The growing teratoma syndrome: results of therapy and long-term follow-up of 33 patients. Eur J Cancer, 2000. 36: 1389.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10899652

209. de Wit, R., et al. Serum alpha-fetoprotein surge after the initiation of chemotherapy for non-seminomatous testicular cancer has an adverse prognostic significance. Br J Cancer, 1998. 78: 1350.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9823978

210. Zon, R.T., et al. Management strategies and outcomes of germ cell tumor patients with very high human chorionic gonadotropin levels. J Clin Oncol, 1998. 16: 1294.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9552028

211. Fossa, S.D., et al. Prognostic factors in patients progressing after cisplatin-based chemotherapy for malignant non-seminomatous germ cell tumours. Br J Cancer, 1999. 80: 1392.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10424741

212. Hofmockel, G., et al. Chemotherapy in advanced seminoma and the role of postcytostatic retroperitoneal lymph node dissection. Urol Int, 1996. 57: 38.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8840489

213. Kamat, M.R., et al. Value of retroperitoneal lymph node dissection in advanced testicular seminoma. J Surg Oncol, 1992. 51: 65.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1381455

214. Loehrer, P.J., Sr., et al. Chemotherapy of metastatic seminoma: the Southeastern Cancer Study Group experience. J Clin Oncol, 1987. 5: 1212.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2442317

215. Motzer, R., et al. Residual mass: an indication for further therapy in patients with advanced seminoma following systemic chemotherapy. J Clin Oncol, 1987. 5: 1064.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3598610

216. Herr, H.W., et al. Surgery for a post-chemotherapy residual mass in seminoma. J Urol, 1997. 157: 860.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9072586

217. Mosharafa, A.A., et al. Is post-chemotherapy resection of seminomatous elements associated with higher acute morbidity? J Urol, 2003. 169: 2126.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12771733

218. Puc, H.S., et al. Management of residual mass in advanced seminoma: results and recommendations from the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. J Clin Oncol, 1996. 14: 454.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8636757

219. Miki, T., et al. Post-chemotherapy nerve-sparing retroperitoneal lymph node dissection for advanced germ cell tumor. Int J Urol, 2009. 16: 379.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19191930

220. Carver, B.S., et al. Improved clinical outcome in recent years for men with metastatic nonseminomatous germ cell tumors. J Clin Oncol, 2007. 25: 5603.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17998544

221. Kollmannsberger, C., et al. Management of disseminated nonseminomatous germ cell tumors with risk-based chemotherapy followed by response-guided postchemotherapy surgery. J Clin Oncol, 2010. 28: 537.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20026807

222. Ehrlich, Y., et al. Long-term follow-up of Cisplatin combination chemotherapy in patients with disseminated nonseminomatous germ cell tumors: is a postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection needed after complete remission? J Clin Oncol, 2010. 28: 531.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20026808

223. Hartmann, J.T., et al. Comparison of histological results from the resection of residual masses at different sites after chemotherapy for metastatic non-seminomatous germ cell tumours. Eur J Cancer, 1997. 33: 843.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9291803

224. Hendry, W.F., et al. Metastatic nonseminomatous germ cell tumors of the testis: results of elective and salvage surgery for patients with residual retroperitoneal masses. Cancer, 2002. 94: 1668.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11920527

225. Sheinfeld, J. The role of adjunctive postchemotherapy surgery for nonseminomatous germ-cell tumors: current concepts and controversies. Semin Urol Oncol, 2002. 20: 262.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12489059
TESTICULAR CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020 51

226. Steyerberg, E.W., et al. Prediction models for the histology of residual masses after chemotherapy for metastatic testicular cancer. ReHiT Study Group. Int J Cancer, 1999. 83: 856.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10597211

227. Carver, B.S., et al. Long-term clinical outcome after postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in men with residual teratoma. J Clin Oncol, 2007. 25: 1033.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17261854

228. Oldenburg, J., et al. Postchemotherapy retroperitoneal surgery remains necessary in patients with nonseminomatous testicular cancer and minimal residual tumor masses. J Clin Oncol, 2003. 21: 3310.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12947067

229. Rick, O., et al. Residual tumor resection after high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell cancer. J Clin Oncol, 2004. 22: 3713.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15365067

230. Fizazi, K., et al. Assessing prognosis and optimizing treatment in patients with postchemotherapy viable nonseminomatous germ-cell tumors (NSGCT): results of the sCR2 international study. Ann Oncol, 2008. 19: 259.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18042838

231. Heidenreich, A., et al. Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in advanced testicular cancer: radical or modified template resection. Eur Urol, 2009. 55: 217.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18926622

232. Beck, S.D., et al. Is full bilateral retroperitoneal lymph node dissection always necessary for postchemotherapy residual tumor? Cancer, 2007. 110: 1235.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17665498

233. Busch, J., et al. Laparoscopic and open postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in patients with advanced testicular cancer--a single center analysis. BMC Urol, 2012. 12: 15.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22651395

234. Arai, Y., et al. Extraperitoneal laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection after chemotherapy for nonseminomatous testicular germ-cell tumor: surgical and oncological outcomes. Int Urol Nephrol, 2012. 44: 1389.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22648291

235. Nicolai, N., et al. Laparoscopic Postchemotherapy Retroperitoneal Lymph-Node Dissection Can Be a Standard Option in Defined Nonseminomatous Germ Cell Tumor Patients. J Endourol, 2016. 30: 1112.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27533924

236. Stepanian, S., et al. Robot-assisted Laparoscopic Retroperitoneal Lymph Node Dissection for Testicular Cancer: Evolution of the Technique. Eur Urol, 2016. 70: 661.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27068395

237. Calaway, A.C., et al. Adverse Surgical Outcomes Associated with Robotic Retroperitoneal Lymph Node Dissection Among Patients with Testicular Cancer. Eur Urol, 2019. 76: 607.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31174891

238. Steyerberg, E.W., et al. Residual masses after chemotherapy for metastatic testicular cancer: the clinical implications of the association between retroperitoneal and pulmonary histology. Re-analysis of Histology in Testicular Cancer (ReHiT) Study Group. J Urol, 1997. 158: 474.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9224327

239. Besse, B., et al. Nonseminomatous germ cell tumors: assessing the need for postchemotherapy contralateral pulmonary resection in patients with ipsilateral complete necrosis. J Thorac Cardiovasc Surg, 2009. 137: 448.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19185168

240. Schirren, J., et al. The role of residual tumor resection in the management of nonseminomatous germ cell cancer of testicular origin. Thorac Cardiovasc Surg, 2012. 60: 405.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22383152

241. Ehrlich, Y., et al. Vena caval reconstruction during postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for metastatic germ cell tumor. Urology, 2009. 73: 442 e17.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18436290

242. Heidenreich, A., et al. Surgical management of complex residual masses following systemic chemotherapy for metastatic testicular germ cell tumours. Ann Oncol, 2017. 28: 362.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27831507

243. Winter, C., et al. Residual tumor size and IGCCCG risk classification predict additional vascular procedures in patients with germ cell tumors and residual tumor resection: a multicenter analysis of the German Testicular Cancer Study Group. Eur Urol, 2012. 61: 403.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22078334

244. Wells, H., et al. Contemporary retroperitoneal lymph node dissection (RPLND) for testis cancer in the UK - a national study. BJU Int, 2017. 119: 91.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27353395
52 TESTICULAR CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020

245. Capitanio, U., et al. Population-based study of perioperative mortality after retroperitoneal lymphadenectomy for nonseminomatous testicular germ cell tumors. Urology, 2009. 74: 373.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19501893

246. Flechon, A., et al. Long-term oncological outcome after post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in men with metastatic nonseminomatous germ cell tumour. BJU Int, 2010. 106: 779.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20089110

247. Eggener, S.E., et al. Pathologic findings and clinical outcome of patients undergoing retroperitoneal lymph node dissection after multiple chemotherapy regimens for metastatic testicular germ cell tumors. Cancer, 2007. 109: 528.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17177200

248. Oechsle, K., et al. Long-term survival after treatment with gemcitabine and oxaliplatin with and without paclitaxel plus secondary surgery in patients with cisplatin-refractory and/or multiply relapsed germ cell tumors. Eur Urol, 2011. 60: 850.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21704446

249. Nicolai, N., et al. Long-term results of a combination of paclitaxel, cisplatin and gemcitabine for salvage therapy in male germ-cell tumours. BJU Int, 2009. 104: 340.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19239440

250. Beck, S.D., et al. Outcome analysis for patients with elevated serum tumor markers at postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. J Clin Oncol, 2005. 23: 6149.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16135481

251. Fizazi, K., et al. Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated nonseminomatous germ cell tumors: prognostic factors and role of postsurgery chemotherapy--results from an international study group. J Clin Oncol, 2001. 19: 2647.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11352956

252. Stenning, S.P., et al. Postchemotherapy residual masses in germ cell tumor patients: content, clinical features, and prognosis. Medical Research Council Testicular Tumour Working Party. Cancer, 1998. 83: 1409.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9762943

253. Miller, K.D., et al. Salvage chemotherapy with vinblastine, ifosfamide, and cisplatin in recurrent seminoma. J Clin Oncol, 1997. 15: 1427.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9193335

254. Fizazi, K., et al. Combining gemcitabine, cisplatin, and ifosfamide (GIP) is active in patients with relapsed metastatic germ-cell tumors (GCT): a prospective multicenter GETUG phase II trial. Ann Oncol, 2014. 25: 987.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24595454

255. Mead, G.M., et al. A phase II trial of TIP (paclitaxel, ifosfamide and cisplatin) given as second-line (post-BEP) salvage chemotherapy for patients with metastatic germ cell cancer: a medical research council trial. Br J Cancer, 2005. 93: 178.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15999102

256. Pico, J.L., et al. A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing firstline platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours. Ann Oncol, 2005. 16: 1152.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15928070

257. Lorch, A., et al. Single versus sequential high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: a prospective randomized multicenter trial of the German Testicular Cancer Study Group. J Clin Oncol, 2007. 25: 2778.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17602082

258. Oechsle, K., et al. Patterns of relapse after chemotherapy in patients with high-risk non-seminomatous germ cell tumor. Oncology, 2010. 78: 47.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20215785

259. Agarwala, A.K., et al. Salvage chemotherapy with high-dose carboplatin and etoposide with peripheral blood stem cell transplant in patients with relapsed pure seminoma. Am J Clin Oncol, 2011. 34: 286.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20523207

260. Berger, L.A., et al. First salvage treatment in patients with advanced germ cell cancer after cisplatin-based chemotherapy: analysis of a registry of the German Testicular Cancer Study Group (GTCSG). J Cancer Res Clin Oncol, 2014. 140: 1211.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24696231

261. Massard, C., et al. Tumor marker kinetics predict outcome in patients with relapsed disseminated nonseminomatous germ-cell tumors. Ann Oncol, 2013. 24: 322.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23104726

262. Necchi, A., et al. Prognostic impact of progression to induction chemotherapy and prior paclitaxel therapy in patients with germ cell tumors receiving salvage high-dose chemotherapy in the last 10 years: a study of the European Society for Blood and Marrow Transplantation Solid Tumors Working Party. Bone Marrow Transplant, 2016. 51: 384.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26642334
TESTICULAR CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020 53

263. Lorch, A., et al. Sequential versus single high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: long-term results of a prospective randomized trial. J Clin Oncol, 2012. 30: 800.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22291076

264. Bin Riaz, I., et al. Role of one, two and three doses of high-dose chemotherapy with autologous transplantation in the treatment of high-risk or relapsed testicular cancer: a systematic review. Bone Marrow Transplant, 2018. 53: 1242. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29703969

265. Necchi, A., et al. Combination of paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine (TPG) for multiple relapses or platinumresistant germ cell tumors: long-term outcomes. Clin Genitourin Cancer, 2014. 12: 63. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24161525

266. Mulherin, B.P., et al. Long-term survival with paclitaxel and gemcitabine for germ cell tumors after progression following high-dose chemotherapy with tandem transplant. Am J Clin Oncol, 2015. 38: 373. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26214082

267. Jain, A., et al. Phase II clinical trial of oxaliplatin and bevacizumab in refractory germ cell tumors. Am J Clin Oncol, 2014. 37: 450. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23388561

268. Mego, M., et al. Phase II study of everolimus in refractory testicular germ cell tumors. Urol Oncol, 2016. 34: 122 e17. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26612480

269. Oing, C., et al. Investigational targeted therapies for the treatment of testicular germ cell tumors. Expert Opin Investig Drugs, 2016. 25: 1033. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27286362

270. Necchi, A., et al. Pazopanib in advanced germ cell tumors after chemotherapy failure: results of the open-label, single-arm, phase 2 Pazotest trial. Ann Oncol, 2017. 28: 1346. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28383677

271. Albany, C., et al. Treatment of CD30-Expressing Germ Cell Tumors and Sex Cord Stromal Tumors with Brentuximab Vedotin: Identification and Report of Seven Cases. Oncologist, 2018. 23: 316. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29222199

272. Necchi, A., et al. Brentuximab Vedotin in CD30-Expressing Germ Cell Tumors After Chemotherapy Failure. Clin Genitourin Cancer, 2016. 14: 261. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27105722

273. Fankhauser, C.D., et al. Frequent PD-L1 expression in testicular germ cell tumors. Br J Cancer, 2015. 113: 411. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26171934

274. Cierna, Z., et al. Prognostic value of programmed-death-1 receptor (PD-1) and its ligand 1 (PD-L1) in testicular germ cell tumors. Ann Oncol, 2016. 27: 300. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26598537

275. Adra, N., et al. Phase II trial of pembrolizumab in patients with platinum refractory germ-cell tumors: a Hoosier Cancer Research Network Study GU14-206. Ann Oncol, 2018. 29: 209. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29045540

276. Necchi, A., et al. An Open-label Randomized Phase 2 study of Durvalumab Alone or in Combination with Tremelimumab in Patients with Advanced Germ Cell Tumors (APACHE): Results from the First Planned Interim Analysis. Eur Urol, 2019. 75: 201. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30243800

277. Oldenburg, J., et al. Late relapses of germ cell malignancies: incidence, management, and prognosis. J Clin Oncol, 2006. 24: 5503. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17158535

278. George, D.W., et al. Update on late relapse of germ cell tumor: a clinical and molecular analysis. J Clin Oncol, 2003. 21: 113. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12506179

279. Oldenburg, J., et al. Late recurrences of germ cell malignancies: a population-based experience over three decades. Br J Cancer, 2006. 94: 820. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16508636

280. Lee, A.H., et al. The value of central histopathological review of testicular tumours before treatment. BJU Int, 1999. 84: 75. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10444128

281. Lipphardt, M.E., et al. Late relapse of testicular cancer. World J Urol, 2004. 22: 47. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15064970

282. Fossa, S.D., et al. Treatment outcome of patients with brain metastases from malignant germ cell tumors. Cancer, 1999. 85: 988. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1009177954
TESTICULAR CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020

283. Bokemeyer, C., et al. Treatment of brain metastases in patients with testicular cancer. J Clin Oncol, 1997. 15: 1449. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9193339

284. Hartmann JT, B.M., Albers P, et al. Multidiciplinary treatment and prognosis of patients with central nervous metastases (CNS) from testicular germ cell tumour (GCT) origin. Proc Ann Soc Clin Oncol, 2003. 22. [No abstract available].

285. Cathomas, R., et al. Interdisciplinary evidence-based recommendations for the follow-up of testicular germ cell cancer patients. Onkologie, 2011. 34: 59. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21346388

286. Daugaard, G., et al. Surveillance for stage I nonseminoma testicular cancer: outcomes and long-term follow-up in a population-based cohort. J Clin Oncol, 2014. 32: 3817. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25267754

287. Chau, C., et al. Treatment outcome and patterns of relapse following adjuvant carboplatin for stage I testicular seminomatous germ-cell tumour: results from a 17-year UK experience. Ann Oncol, 2015. 26: 1865. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26037797

288. Ko, J.J., et al. Conditional Survival of Patients With Metastatic Testicular Germ Cell Tumors Treated With First- Line Curative Therapy. J Clin Oncol, 2016. 34: 714. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26786931

289. Lieng, H., et al. Recommendations for followup of stage I and II seminoma: The Princess Margaret Cancer Centre approach. Can Urol Assoc J, 2018. 12: 59. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29381453

290. Honecker, F., et al. ESMO Consensus Conference on testicular germ cell cancer: diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 2018. 29: 1658. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30113631

291. Brenner, D.J., et al. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. N Engl J Med, 2007. 357: 2277. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18046031

292. Rathmell, A.J., et al. Early detection of relapse after treatment for metastatic germ cell tumour of the testis: an exercise in medical audit. Clin Oncol (R Coll Radiol), 1993. 5: 34. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7678749

293. Mortensen, M.S., et al. Late Relapses in Stage I Testicular Cancer Patients on Surveillance. Eur Urol, 2016. 70: 365. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26996661

294. Travis, L.B., et al. Testicular cancer survivorship: research strategies and recommendations. J Natl Cancer Inst, 2010. 102: 1114. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20585105

295. Oldenburg, J., et al. Personalizing, not patronizing: the case for patient autonomy by unbiased presentation of management options in stage I testicular cancer. Ann Oncol, 2015. 26: 833. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25378299

296. Vidal, A.D., et al. Long-term outcome of patients with clinical stage I high-risk nonseminomatous germ-cell tumors 15 years after one adjuvant cycle of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy. Ann Oncol, 2015. 26: 374. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25392157

297. Haugnes, H.S., et al. Long-term and late effects of germ cell testicular cancer treatment and implications for follow-up. J Clin Oncol, 2012. 30: 3752.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23008318

298. Fossa, S.D., et al. Short- and long-term morbidity after treatment for testicular cancer. BJU Int, 2009. 104: 1418.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19840023

299. Bright, C.J., et al. Risk of subsequent primary neoplasms in survivors of adolescent and young adult cancer (Teenage and Young Adult Cancer Survivor Study): a population-based, cohort study. Lancet Oncol, 2019. 20: 531.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30797674

300. Hauptmann, M., et al. Increased stomach cancer risk following radiotherapy for testicular cancer. Br J Cancer, 2015. 112: 44.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25349972

301. Fung, C., et al. Solid tumors after chemotherapy or surgery for testicular nonseminoma: a population-based study. J Clin Oncol, 2013. 31: 3807.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24043737

302. Groot, H.J., et al. Risk of Solid Cancer After Treatment of Testicular Germ Cell Cancer in the Platinum Era. J Clin Oncol, 2018. 36: 2504.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29989856

303. Zhang, L., et al. Second cancers and causes of death in patients with testicular cancer in Sweden. PLoS One, 2019. 14: e0214410.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30921367
TESTICULAR CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020 55

304. Necchi, A., et al. Secondary malignancies after high-dose chemotherapy in germ cell tumor patients: a 34-year retrospective study of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Bone Marrow Transplant, 2018. 53: 722.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29367713

305. Howard, R., et al. Risk of leukemia among survivors of testicular cancer: a population-based study of 42,722 patients. Ann Epidemiol, 2008. 18: 416.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18433667

306. Kollmannsberger, C., et al. Secondary leukemia following high cumulative doses of etoposide in patients treated for advanced germ cell tumors. J Clin Oncol, 1998. 16: 3386.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9779717

307. Nichols, C.R., et al. Secondary leukemia associated with a conventional dose of etoposide: review of serial germ cell tumor protocols. J Natl Cancer Inst, 1993. 85: 36.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7677934

308. Fossa, S.D., et al. Noncancer causes of death in survivors of testicular cancer. J Natl Cancer Inst, 2007. 99: 533.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17405998

309. O'Sullivan, J.M., et al. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours. Ann Oncol, 2003. 14: 91.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12488299

310. Haugnes, H.S., et al. Pulmonary function in long-term survivors of testicular cancer. J Clin Oncol, 2009. 27: 2779.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19414680

311. Necchi, A., et al. Effect of Bleomycin Administration on the Development of Pulmonary Toxicity in Patients With Metastatic Germ Cell Tumors Receiving First-Line Chemotherapy: A Meta-Analysis of Randomized Studies. Clin Genitourin Cancer, 2017. 15: 213.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27692810

312. Lauritsen, J., et al. Pulmonary Function in Patients With Germ Cell Cancer Treated With Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin. J Clin Oncol, 2016. 34: 1492.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26903578

313. Calaway, A.C., et al. Risk of Bleomycin-Related Pulmonary Toxicities and Operative Morbidity After Postchemotherapy Retroperitoneal Lymph Node Dissection in Patients With Good-Risk Germ Cell Tumors. J Clin Oncol, 2018. 36: 2950.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30156983

314. Kwan, E.M., et al. Impact of Granulocyte-colony Stimulating Factor on Bleomycin-induced Pneumonitis in Chemotherapy-treated Germ Cell Tumors. Clin Genitourin Cancer, 2017.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28943331

315. Piketty, A.C., et al. The risk of thrombo-embolic events is increased in patients with germ-cell tumours and can be predicted by serum lactate dehydrogenase and body surface area. Br J Cancer, 2005. 93: 909.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16205699

316. Gizzi, M., et al. Predicting and preventing thromboembolic events in patients receiving cisplatin-based chemotherapy for germ cell tumours. Eur J Cancer, 2016. 69: 151.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27821318

317. Fossa, S.D., et al. Increased mortality rates in young and middle-aged patients with malignant germ cell tumours. Br J Cancer, 2004. 90: 607.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14760372

318. Kerns, S.L., et al. Cumulative Burden of Morbidity Among Testicular Cancer Survivors After Standard Cisplatin- Based Chemotherapy: A Multi-Institutional Study. J Clin Oncol, 2018. 36: 1505.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29617189

319. van den Belt-Dusebout, A.W., et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. J Clin Oncol, 2006. 24: 467.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16421423

320. Feldman, D.R., et al. Predicting Cardiovascular Disease Among Testicular Cancer Survivors After Modern Cisplatinbased Chemotherapy: Application of the Framingham Risk Score. Clin Genitourin Cancer, 2018. 16: e761.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29534941

321. Haugnes, H.S., et al. Components of the metabolic syndrome in long-term survivors of testicular cancer. Ann Oncol, 2007. 18: 241.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17060482

322. Alberti, K.G., et al. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. Lancet, 2005. 366: 1059.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16182882

323. Bogefors, C., et al. Hypogonadism in testicular cancer patients is associated with risk factors of cardiovascular disease and the metabolic syndrome. Andrology, 2017. 5: 711.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2854465456
TESTICULAR CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020

324. Sprauten, M., et al. Impact of long-term serum platinum concentrations on neuro- and ototoxicity in Cisplatintreated survivors of testicular cancer. J Clin Oncol, 2012. 30: 300.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22184390

325. Adams, S.C., et al. Effects of high-intensity aerobic interval training on cardiovascular disease risk in testicular cancer survivors: A phase 2 randomized controlled trial. Cancer, 2017. 123: 4057.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28708930

326. Thorsen, L., et al. Thromboembolic events after high-intensity training during cisplatin-based chemotherapy for testicular cancer. J Clin Oncol, 2017. 35: 4551.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4551

327. Teutsch, C., et al. Raynaud's phenomenon as a side effect of chemotherapy with vinblastine and bleomycin for testicular carcinoma. Cancer Treat Rep, 1977. 61: 925.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/70274

328. Adoue, D., et al. Bleomycin and Raynaud's phenomenon. Ann Intern Med, 1984. 100: 770.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6201095

329. Vogelzang, N.J., et al. Raynaud's phenomenon: a common toxicity after combination chemotherapy for testicular cancer. Ann Intern Med, 1981. 95: 288.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6168223

330. Brydoy, M., et al. Observational study of prevalence of long-term Raynaud-like phenomena and neurological side effects in testicular cancer survivors. J Natl Cancer Inst, 2009. 101: 1682.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19940282

331. Hjelle, L.V., et al. Long-term serum platinum changes and their association with cisplatin-related late effects in testicular cancer survivors. Acta Oncol, 2018. 57: 1392.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29775128

332. Amidi, A., et al. Changes in cognitive functions and cerebral grey matter and their associations with inflammatory markers, endocrine markers, and APOE genotypes in testicular cancer patients undergoing treatment. Brain Imaging Behav, 2017. 11: 769.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27240852

333. Bauer, C.A., et al. Cochlear structure and function after round window application of ototoxins. Hear Res, 2005. 201: 121.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15721567

334. Bokemeyer, C., et al. Analysis of risk factors for cisplatin-induced ototoxicity in patients with testicular cancer. Br J Cancer, 1998. 77: 1355.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9579846

335. Osanto, S., et al. Long-term effects of chemotherapy in patients with testicular cancer. J Clin Oncol, 1992. 10: 574.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1372350

336. Oldenburg, J., et al. Genetic variants associated with cisplatin-induced ototoxicity. Pharmacogenomics, 2008. 9: 1521.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18855538

337. Oldenburg, J., et al. Cisplatin-induced long-term hearing impairment is associated with specific glutathione s-transferase genotypes in testicular cancer survivors. J Clin Oncol, 2007. 25: 708.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17228018

338. Perry, D.J., et al. Enhanced bleomycin toxicity during acute renal failure. Cancer Treat Rep, 1982. 66: 592.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6174233

339. Bennett, W.M., et al. Fatal pulmonary bleomycin toxicity in cisplatin-induced acute renal failure. Cancer Treat Rep, 1980. 64: 921.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6160913

340. Ichioka, D., et al. Possible risk of overestimation of renal function using cystatin C-based eGFR in testicular cancer survivors treated with cisplatin-based chemotherapy. Clin Exp Nephrol, 2018. 22: 727.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28948387

341. Bandak, M., et al. Longitudinal Changes in Serum Levels of Testosterone and Luteinizing Hormone in Testicular Cancer Patients after Orchiectomy Alone or Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin. Eur Urol Focus, 2016.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28753832

342. Skott, J.W., et al. Quality of Life in Long-Term Testicular Cancer Survivors With Compensated Leydig Cell Dysfunction. Clin Genitourin Cancer, 2019. 17: e65.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30293923

343. Wiechno, P.J., et al. Dynamics of hormonal disorders following unilateral orchiectomy for a testicular tumor. Med Oncol, 2017. 34: 84.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28389909

344. Bandak, M., et al. Leydig cell dysfunction, systemic inflammation and metabolic syndrome in long-term testicular cancer survivors. Eur J Cancer, 2017. 84: 9.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28772110
TESTICULAR CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020 57

345. Bandak, M., et al. A randomized double-blind study of testosterone replacement therapy or placebo in testicular cancer survivors with mild Leydig cell insufficiency (Einstein-intervention). BMC Cancer, 2017. 17: 461.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28673265

346. Orre, I.J., et al. Chronic cancer-related fatigue in long-term survivors of testicular cancer. J Psychosom Res, 2008. 64: 363.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18374735

347. Abu Zaid, M., et al. Adverse Health Outcomes in Relationship to Hypogonadism After Chemotherapy: A Multicenter Study of Testicular Cancer Survivors. J Natl Compr Canc Netw, 2019. 17: 459.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31085753

348. Sprauten M, H.H., Brydoy M, et al. Fatigue in relation to treatment and gonadal function in a population-based sample of 796 testicular cancer survivors 12 and 19 years after treatment. J Clin Oncol, 2014. 32.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.4564

349. Smith, A.B., et al. A systematic review of quantitative observational studies investigating psychological distress in testicular cancer survivors. Psycho Oncol, 2018. 27: 1129.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29171109

350. Smith, A.B., et al. The prevalence, severity, and correlates of psychological distress and impaired health-related quality of life following treatment for testicular cancer: a survivorship study. J Cancer Surviv, 2016. 10: 223.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26178326

351. Vehling, S., et al. Anxiety and depression in long-term testicular germ cell tumor survivors. Gen Hosp Psychiatry, 2016. 38: 21.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26439320

352. Bandak, M., et al. Sexual Function and Quality of Life in a National Cohort of Survivors of Bilateral Testicular Cancer. Eur Urol Focus, 2018.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30482585

353. Dahl, A.A., et al. Aspects of posttraumatic stress disorder in long-term testicular cancer survivors: crosssectional and longitudinal findings. J Cancer Surviv, 2016. 10: 842.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26920871

354. Bandak, M., et al. Sexual Function in a Nationwide Cohort of 2,260 Survivors of Testicular Cancer after 17 Years of Followup. J Urol, 2018. 200: 794.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29730199

355. Banerji, J.S., et al. Patterns of Care and Survival Outcomes for Malignant Sex Cord Stromal Testicular Cancer: Results from the National Cancer Data Base. J Urol, 2016. 196: 1117.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27036305

356. Osbun, N., et al. Characteristics of Patients With Sertoli and Leydig Cell Testis Neoplasms From a National Population-Based Registry. Clin Genitourin Cancer, 2017. 15: e263.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27594555

357. Yuh, L.M., et al. A contemporary population-based study of testicular sex cord stromal tumours: Presentation, treatment patterns, and predictors of outcome. Can Urol Assoc J, 2017. 11: E344.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29382456

358. Laclergerie, F., et al. Testicle-sparing surgery versus radical orchiectomy in the management of Leydig cell tumors: results from a multicenter study. World J Urol, 2018. 36: 427.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29230496

359. Rove, K.O., et al. Pathologic Risk Factors for Metastatic Disease in Postpubertal Patients With Clinical Stage I Testicular Stromal Tumors. Urology, 2016. 97: 138.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27538802

360. 360. Bozzini, G., et al. Treatment of leydig cell tumours of the testis: Can testis-sparing surgery replace radical orchidectomy? Results of a systematic review. Actas Urol Esp, 2017. 41: 146.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27890492

361. Kim, I., et al. Leydig cell tumors of the testis. A clinicopathological analysis of 40 cases and review of the literature. Am J Surg Pathol, 1985. 9: 177.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3993830

362. Ulbright T.M., et al. Tumors of the Testis, Adnexa, Spermatic Cord, and Scrotum (Atlas of Tumor Pathology, Third Series, Fascicle 25). 1999.
https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-2605.2000.00231.x

363. Cheville, J.C., et al. Leydig cell tumor of the testis: a clinicopathologic, DNA content, and MIB-1 comparison of nonmetastasizing and metastasizing tumors. Am J Surg Pathol, 1998. 22: 1361.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9808128

364. McCluggage, W.G., et al. Cellular proliferation and nuclear ploidy assessments augment established prognostic factors in predicting malignancy in testicular Leydig cell tumours. Histopathology, 1998. 33: 361.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/982292758
TESTICULAR CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020

365. Reznik, Y., et al. Luteinizing hormone regulation by sex steroids in men with germinal and Leydig cell tumours. Clin Endocrinol (Oxf), 1993. 38: 487.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8392454

366. Suardi, N., et al. Leydig cell tumour of the testis: presentation, therapy, long-term follow-up and the role of organ-sparing surgery in a single-institution experience. BJU Int, 2009. 103: 197.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18990169

367. Bozzini, G., et al. Long-term follow-up using testicle-sparing surgery for Leydig cell tumor. Clin Genitourin Cancer, 2013. 11: 321.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23317518

368. Matveev, B.P., et al. [Leydig-cell tumors of the testis]. Urol Nefrol (Mosk), 1997: 34.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9381620

369. Di Tonno, F., et al. Lessons from 52 patients with leydig cell tumor of the testis: the GUONE (North-Eastern Uro- Oncological Group, Italy) experience. Urol Int, 2009. 82: 152.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19322000

370. Leonhartsberger, N., et al. Increased incidence of Leydig cell tumours of the testis in the era of improved imaging techniques. BJU Int, 2011. 108: 1603.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21631694

371. Fankhauser, C.D., et al. Risk Factors and Treatment Outcomes of 1,375 Patients with Testicular Leydig Cell Tumors: Analysis of Published Case Series Data. J Urol, 2019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31845841

372. Young, R.H., et al. Sertoli cell tumors of the testis, not otherwise specified: a clinicopathologic analysis of 60 cases. Am J Surg Pathol, 1998. 22: 709.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9630178

373. Giglio, M., et al. Testicular sertoli cell tumours and relative sub-types. Analysis of clinical and prognostic features. Urol Int, 2003. 70: 205.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12660458

374. Young, S., et al. Feminizing Sertoli cell tumors in boys with Peutz-Jeghers syndrome. Am J Surg Pathol, 1995. 19: 50.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7802138

375. Kratzer, S.S., et al. Large cell calcifying Sertoli cell tumor of the testis: contrasting features of six malignant and six benign tumors and a review of the literature. Am J Surg Pathol, 1997. 21: 1271.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9351565

376. Henley, J.D., et al. Malignant Sertoli cell tumors of the testis: a study of 13 examples of a neoplasm frequently misinterpreted as seminoma. Am J Surg Pathol, 2002. 26: 541.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11979085

377. Proppe, K.H., et al. Large-cell calcifying Sertoli cell tumor of the testis. Am J Clin Pathol, 1980. 74: 607.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7446466

378. Plata, C., et al. Large cell calcifying Sertoli cell tumour of the testis. Histopathology, 1995. 26: 255.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7541015

379. Zukerberg, L.R., et al. Sclerosing Sertoli cell tumor of the testis. A report of 10 cases. Am J Surg Pathol, 1991. 15: 829.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1719830

380. Kao, C.S., et al. Sclerosing Sertoli cell tumor of the testis: a clinicopathologic study of 20 cases. Am J Surg Pathol, 2014. 38: 510.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24552667

381. Gierke, C.L., et al. Large-cell calcifying Sertoli cell tumor of the testis: appearance at sonography. AJR Am J Roentgenol, 1994. 163: 373.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8037034

382. Washecka, R., et al. Testicular tumors in Carney's complex. J Urol, 2002. 167: 1299.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11832717

383. Giannarini, G., et al. Organ-sparing surgery for adult testicular tumours: a systematic review of the literature. Eur Urol, 2010. 57: 780.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20116165

384. Mosharafa, A.A., et al. Does retroperitoneal lymph node dissection have a curative role for patients with sex cord-stromal testicular tumors? Cancer, 2003. 98: 753.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12910519

385. Silberstein, J.L., et al. Clinical outcomes of local and metastatic testicular sex cord-stromal tumors. J Urol, 2014. 192: 415.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24518791
TESTICULAR CANCER - LIMITED UPDATE MARCH 2020 59

386. Featherstone, J.M., et al. Sex cord stromal testicular tumors: a clinical series--uniformly stage I disease. J Urol, 2009. 181: 2090.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19286222

387. Shukla, A.R., et al. Juvenile granulosa cell tumor of the testis:: contemporary clinical management and pathological diagnosis. J Urol, 2004. 171: 1900.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15076304

388. Zugor, V., et al. Congenital juvenile granulosa cell tumor of the testis in newborns. Anticancer Res, 2010. 30: 1731.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20592370

389. Cornejo, K.M., et al. Adult granulosa cell tumors of the testis: a report of 32 cases. Am J Surg Pathol, 2014. 38: 1242.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24705318

390. Miliaras, D., et al. Adult type granulosa cell tumor: a very rare case of sex-cord tumor of the testis with review of the literature. Case Rep Pathol, 2013. 2013: 932086.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23762714

391. Zhang, M., et al. Testicular fibrothecoma: a morphologic and immunohistochemical study of 16 cases. Am J Surg Pathol, 2013. 37: 1208.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23715159

392. Perito, P.E., et al. Sertoli-Leydig cell testicular tumor: case report and review of sex cord/gonadal stromal tumor histogenesis. J Urol, 1992. 148: 883.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1512847

393. Pleskacova, J., et al. Tumor risk in disorders of sex development. Sex Dev, 2010. 4: 259.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20558977

394. Ulbright, T.M., et al. Gonadoblastoma and selected other aspects of gonadal pathology in young patients with disorders of sex development. Semin Diagn Pathol, 2014. 31: 427.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25129544

395. Ulbright, T.M., et al. Sex cord-stromal tumors of the testis with entrapped germ cells: a lesion mimicking unclassified mixed germ cell sex cord-stromal tumors. Am J Surg Pathol, 2000. 24: 535.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10757400

396. Klotz, T., et al. [Carcinoma of the rete testis with lymphogenous metastasis: multimodal treatment]. Urologe A, 2012. 51: 409.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22282103

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К КЛИНИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО РАКУ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА

1. Hakenberg, O.W., et al. EAU guidelines on penile cancer: 2014 update. Eur Urol, 2015. 67: 142.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25457021

2. Robinson, R.N., et al. What are the risks and benefits of adjuvant radiotherapy after inguinal lymphadenectomy for penile cancer? PROSPERO, 2015.
http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42015024904

3. Clark, P.E., et al. Penile cancer: Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw, 2013. 11: 594.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23667209

4. Souillac, I., et al. [Penile cancer in 2010: update from the Oncology Committee of the French Association of Urology: external genital organs group (CCAFU-OGE)]. Prog Urol, 2011. 21: 909.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22118355

5. Van Poppel, H., et al. Penile cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 2013. 24 Suppl 6: vi115.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23975666

6. Guyatt, G.H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. Bmj, 2008. 336: 924.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948

7. Guyatt, G.H., et al. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? Bmj, 2008. 336: 995.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1845663126
PENILE CANCER - MARCH 2018

8. Phillips, B., et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009.
http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/

9. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. Bmj, 2008. 336: 1049.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467413

10. Cubilla, A.L., et al. Pathologic features of epidermoid carcinoma of the penis. A prospective study of 66 cases. Am J Surg Pathol, 1993. 17: 753.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8338190

11. Chaux, A., et al. Papillary squamous cell carcinoma, not otherwise specified (NOS) of the penis: clinicopathologic features, differential diagnosis, and outcome of 35 cases. Am J Surg Pathol, 2010. 34: 223.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22116602

12. Mannweiler, S., et al. Clear-cell differentiation and lymphatic invasion, but not the revised TNM classification, predict lymph node metastases in pT1 penile cancer: a clinicopathologic study of 76 patients from a low incidence area. Urol Oncol, 2013. 31: 1378.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22421354

13. Backes, D.M., et al. Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer. Cancer Causes Control, 2009. 20: 449.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19082746

14. Chaux, A., et al. Epidemiologic profile, sexual history, pathologic features, and human papillomavirus status of 103 patients with penile carcinoma. World J Urol, 2013. 31: 861.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22116602

15. Cancer Incidence in Five Continents Vol. VIII. IARC Scientific Publication No. 155. Vol. Vol III. 2002, The International Agency for Research on Cancer, 150 cours Albert Thomas, 69372 Lyon CEDEX 08, France.
http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/epi/sp155/

16. Parkin, D.M., et al. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. Vaccine, 2006. 24 Suppl 3: S3/11.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16949997

17. Baldur-Felskov, B., et al. Increased incidence of penile cancer and high-grade penile intraepithelial neoplasia in Denmark 1978-2008: a nationwide population-based study. Cancer Causes Control, 2012. 23: 273.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22101453

18. Arya, M., et al. Long-term trends in incidence, survival and mortality of primary penile cancer in England. Cancer Causes Control, 2013. 24: 2169.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24101363

19. Barnholtz-Sloan, J.S., et al. Incidence trends in primary malignant penile cancer. Urol Oncol, 2007. 25: 361.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17826651

20. Hartwig, S., et al. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review. BMC Cancer, 2012. 12: 30.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22260541

21. Dillner, J., et al. Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. Scand J Urol Nephrol Suppl, 2000: 189.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11144896

22. Maden, C., et al. History of circumcision, medical conditions, and sexual activity and risk of penile cancer. J Natl Cancer Inst, 1993. 85: 19.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8380060

23. Tsen, H.F., et al. Risk factors for penile cancer: results of a population-based case-control study in Los Angeles County (United States). Cancer Causes Control, 2001. 12: 267.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11405332

24. Afonso, L.A., et al. High Risk Human Papillomavirus Infection of the Foreskin in Asymptomatic Men and Patients with Phimosis. J Urol, 2016. 195: 1784.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26796413

25. Archier, E., et al. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2012. 26 Suppl 3: 22.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22512677

26. Stern, R.S. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: a 30-year prospective study. J Am Acad Dermatol, 2012. 66: 553.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22264671
PENILE CANCER - MARCH 2018 27
27. Daling, J.R., et al. Cigarette smoking and the risk of anogenital cancer. Am J Epidemiol, 1992. 135: 180.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1311142
28. Stankiewicz, E., et al. HPV infection and immunochemical detection of cell-cycle markers in verrucous carcinoma of the penis. Mod Pathol, 2009. 22: 1160.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19465901
29. Koifman, L., et al. Epidemiological aspects of penile cancer in Rio de Janeiro: evaluation of 230 cases. Int Braz J Urol, 2011. 37: 231.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21557840
30. Thuret, R., et al. A population-based analysis of the effect of marital status on overall and cancerspecific mortality in patients with squamous cell carcinoma of the penis. Cancer Causes Control, 2013. 24: 71.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23109172
31. McIntyre, M., et al. Penile cancer: an analysis of socioeconomic factors at a southeastern tertiary referral center. Can J Urol, 2011. 18: 5524.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21333043
32. Benard, V.B., et al. Examining the association between socioeconomic status and potential human papillomavirus-associated cancers. Cancer, 2008. 113: 2910.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18980274
33. Ulff-Moller, C.J., et al. Marriage, cohabitation and incidence trends of invasive penile squamous cell carcinoma in Denmark 1978-2010. Int J Cancer, 2013. 133: 1173.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23404289
34. Lebelo, R.L., et al. Diversity of HPV types in cancerous and pre-cancerous penile lesions of South African men: implications for future HPV vaccination strategies. J Med Virol, 2014. 86: 257.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24155172
35. Kayes, O., et al. Molecular and genetic pathways in penile cancer. Lancet Oncol, 2007. 8: 420.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17466899
36. Munoz, N., et al. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. Vaccine, 2006. 24 Suppl 3: S3/1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16949995
37. Nordenvall, C., et al. Cancer risk among patients with condylomata acuminata. Int J Cancer, 2006. 119: 888.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16557590
38. Lont, A.P., et al. Presence of high-risk human papillomavirus DNA in penile carcinoma predicts favorable outcome in survival. Int J Cancer, 2006. 119: 1078.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16570278
39. Bezerra, A.L., et al. Human papillomavirus as a prognostic factor in carcinoma of the penis: analysis of 82 patients treated with amputation and bilateral lymphadenectomy. Cancer, 2001. 91: 2315.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11413520
40. Philippou, P., et al. Genital lichen sclerosus/balanitis xerotica obliterans in men with penile carcinoma: a critical analysis. BJU Int, 2013. 111: 970.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23356463
41. D'Hauwers, K.W., et al. Human papillomavirus, lichen sclerosus and penile cancer: a study in Belgium. Vaccine, 2012. 30: 6573.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22939906
42. de Bruijn, R.E., et al. Patients with penile cancer and the risk of (pre)malignant cervical lesions in female partners: a retrospective cohort analysis. BJU Int, 2013. 112: 905.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23905914
43. Newman, P.A., et al. HPV vaccine acceptability among men: a systematic review and meta-analysis. Sex Transm Infect, 2013. 89: 568.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23828943
44. Fisher, H., et al. Inequalities in the uptake of human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis. Int J Epidemiol, 2013. 42: 896.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23620381
45. Van Howe, R.S., et al. The carcinogenicity of smegma: debunking a myth. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2006. 20: 1046.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16987256
46. Daling, J.R., et al. Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in in situ and invasive disease. Int J Cancer, 2005. 116: 606.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15825185
47. 28 PENILE CANCER - MARCH 2018 47. Velazquez, E.F., et al. Limitations in the interpretation of biopsies in patients with penile squamous cell carcinoma. Int J Surg Pathol, 2004. 12: 139.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15173919
48. Velazquez, E.F., et al. Lichen sclerosus in 68 patients with squamous cell carcinoma of the penis: frequent atypias and correlation with special carcinoma variants suggests a precancerous role. Am J Surg Pathol, 2003. 27: 1448.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14576478
49. Teichman, J.M., et al. Noninfectious penile lesions. Am Fam Physician, 2010. 81: 167.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20082512
50. Renaud-Vilmer, C., et al. Analysis of alterations adjacent to invasive squamous cell carcinoma of the penis and their relationship with associated carcinoma. J Am Acad Dermatol, 2010. 62: 284.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20115951
51. Brierley, J., et al., TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edn. 2016.
https://www.uicc.org/8th-edition-uicc-tnm-classification-malignant-tumors-published
52. Tang, V., et al. Should centralized histopathological review in penile cancer be the global standard? BJU Int, 2014. 114: 340.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24053106
53. Aumayr, K., et al. P16INK4A immunohistochemistry for detection of human papilloma virusassociated penile squamous cell carcinoma is superior to in-situ hybridization. Int J Immunopathol Pharmacol, 2013. 26: 611.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24067458
54. Bezerra, S.M., et al. Human papillomavirus infection and immunohistochemical p16(INK4a) expression as predictors of outcome in penile squamous cell carcinomas. Hum Pathol, 2015. 46: 532.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25661481
55. Mannweiler, S., et al. Two major pathways of penile carcinogenesis: HPV-induced penile cancers overexpress p16ink4a, HPV-negative cancers associated with dermatoses express p53, but lack p16ink4a overexpression. J Am Acad Dermatol, 2013. 69: 73.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23474228
56. Corbishley C., et al. Carcinoma of the Penis and Distal Urethra Histopathology Reporting Guide 1st edition. International Collaboration on Cancer Reporting. 2017. 2018.
http://www.iccr-cancer.org/datasets/published-datasets/urinary-male-genital/carcinoma-of-thepenis-tnm8
57. Erbersdobler, A. Pathologic Evaluation and Reporting of Carcinoma of the Penis. Clin Genitourin Cancer, 2017. 15: 192.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27594553

58. Winters, B.R., et al. Predictors of Nodal Upstaging in Clinical Node Negative Patients With Penile Carcinoma: A National Cancer Database Analysis. Urology, 2016. 96: 29.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27450944

59. Feng, M.A., et al. Concordance of lymphovascular invasion diagnosed in penile carcinoma with and without the immunohistochemical markers ERG and CD31. Histol Histopathol, 2016. 31: 293.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26452171

60. Cubilla, A.L. The role of pathologic prognostic factors in squamous cell carcinoma of the penis. World J Urol, 2009. 27: 169.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8338190

61. Velazquez, E.F., et al. Epithelial abnormalities and precancerous lesions of anterior urethra in patients with penile carcinoma: a report of 89 cases. Mod Pathol, 2005. 18: 917.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15920559

62. Rees, R.W., et al. pT2 penile squamous cell carcinomas: cavernosus vs. spongiosus invasion. Eur Urol Suppl, 2008. 7: 111 (abstract #163).
https://www.eusupplements.europeanurology.com/article/S1569-9056(08)60162-1/fulltext

63. Leijte, J.A., et al. Evaluation of current TNM classification of penile carcinoma. J Urol, 2008. 180: 933.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635216

64. Zhang, Z.L., et al. The importance of extranodal extension in penile cancer: a meta-analysis. BMC Cancer, 2015. 15: 815.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26510975

65. Gunia, S., et al. Does the width of the surgical margin of safety or premalignant dermatoses at the negative surgical margin affect outcome in surgically treated penile cancer? J Clin Pathol, 2014. 67: 268.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24100380

66. PENILE CANCER - MARCH 2018 29 66. Wang, J.Y., et al. Prognostic significance of the degree of extranodal extension in patients with penile carcinoma. Asian J Androl, 2014. 16: 437.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24480925

67. Chaux, A., et al. The prognostic index: a useful pathologic guide for prediction of nodal metastases and survival in penile squamous cell carcinoma. Am J Surg Pathol, 2009. 33: 1049.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19384188

68. Velazquez, E.F., et al. Positive resection margins in partial penectomies: sites of involvement and proposal of local routes of spread of penile squamous cell carcinoma. Am J Surg Pathol, 2004. 28: 384.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15104302

69. Mahesan, T., et al. Advances in Penile-Preserving Surgical Approaches in the Management of Penile Tumors. Urol Clin North Am, 2016. 43: 427.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27717429

70. Bertolotto, M., et al. Primary and secondary malignancies of the penis: ultrasound features. Abdom Imaging, 2005. 30: 108.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15759326

71. Lont, A.P., et al. A comparison of physical examination and imaging in determining the extent of primary penile carcinoma. BJU Int, 2003. 91: 493.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12656901

72. Kayes, O., et al. The role of magnetic resonance imaging in the local staging of penile cancer. Eur Urol, 2007. 51: 1313.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17113213

73. Petralia, G., et al. Local staging of penile cancer using magnetic resonance imaging with pharmacologically induced penile erection. Radiol Med, 2008. 113: 517.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18478188

74. Hanchanale, V., et al. The accuracy of magnetic resonance imaging (MRI) in predicting the invasion of the tunica albuginea and the urethra during the primary staging of penile cancer. BJU Int, 2016. 117: 439.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25600638

75. Bozzini, G., et al. Role of Penile Doppler US in the Preoperative Assessment of Penile Squamous Cell Carcinoma Patients: Results From a Large Prospective Multicenter European Study. Urology, 2016. 90: 131.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26776562

76. Krishna, R.P., et al. Sonography: an underutilized diagnostic tool in the assessment of metastatic groin nodes. J Clin Ultrasound, 2008. 36: 212.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17960822

77. Mueller-Lisse, U.G., et al. Functional imaging in penile cancer: PET/computed tomography, MRI, and sentinel lymph node biopsy. Curr Opin Urol, 2008. 18: 105.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18090498

78. Leijte, J.A., et al. Prospective evaluation of hybrid 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in staging clinically node-negative patients with penile carcinoma. BJU Int, 2009. 104: 640.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19281465

79. Schlenker, B., et al. Detection of inguinal lymph node involvement in penile squamous cell carcinoma by 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT: a prospective single-center study. Urol Oncol, 2012. 30: 55.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20022269

80. Alkatout, I., et al. Squamous cell carcinoma of the penis: predicting nodal metastases by histologic grade, pattern of invasion and clinical examination. Urol Oncol, 2011. 29: 774.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20060332

81. Graafland, N.M., et al. Prognostic factors for occult inguinal lymph node involvement in penile carcinoma and assessment of the high-risk EAU subgroup: a two-institution analysis of 342 clinically node-negative patients. Eur Urol, 2010. 58: 742.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20800339

82. Souillac, I., et al. Prospective evaluation of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomographycomputerized tomography to assess inguinal lymph node status in invasive squamous cell carcinoma of the penis. J Urol, 2012. 187: 493.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22177157

83. 30 PENILE CANCER - MARCH 2018 83. Horenblas, S., et al. Squamous cell carcinoma of the penis. III. Treatment of regional lymph nodes. J Urol, 1993. 149: 492.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8437253

84. Ornellas, A.A., et al. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: retrospective analysis of 350 cases. J Urol, 1994. 151: 1244.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7512656

85. Zhu, Y., et al. Predicting pelvic lymph node metastases in penile cancer patients: a comparison of computed tomography, Cloquet's node, and disease burden of inguinal lymph nodes. Onkologie, 2008. 31: 37.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18268397

86. Zhu, Y., et al. The value of squamous cell carcinoma antigen in the prognostic evaluation, treatment monitoring and followup of patients with penile cancer. J Urol, 2008. 180: 2019.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18801542

87. Leijte, J.A., et al. Recurrence patterns of squamous cell carcinoma of the penis: recommendations for follow-up based on a two-centre analysis of 700 patients. Eur Urol, 2008. 54: 161.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18440124

88. Shabbir, M., et al. Glans resurfacing for the treatment of carcinoma in situ of the penis: surgical technique and outcomes. Eur Urol, 2011. 59: 142.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21050658

89. Manjunath, A., et al. Topical Therapy for non-invasive penile cancer (Tis)-updated results and toxicity. Transl Androl Urol, 2017. 6: 803.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29184776

90. Alnajjar, H.M., et al. Treatment of carcinoma in situ of the glans penis with topical chemotherapy agents. Eur Urol, 2012. 62: 923.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22421082

91. Bandieramonte, G., et al. Peniscopically controlled CO2 laser excision for conservative treatment of in situ and T1 penile carcinoma: report on 224 patients. Eur Urol, 2008. 54: 875.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18243513

92. Colecchia, M., et al. pT1 penile squamous cell carcinoma: a clinicopathologic study of 56 cases treated by CO2 laser therapy. Anal Quant Cytol Histol, 2009. 31: 153.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19639702

93. Piva, L., et al. [Therapeutic alternatives in the treatment of class T1N0 squamous cell carcinoma of the penis: indications and limitations]. Arch Ital Urol Androl, 1996. 68: 157.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8767503

94. Frimberger, D., et al. Penile carcinoma. Is Nd:YAG laser therapy radical enough? J Urol, 2002. 168: 2418.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441930

95. Meijer, R.P., et al. Long-term follow-up after laser therapy for penile carcinoma. Urology, 2007. 69: 759.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17445665

96. Rothenberger, K.H., et al. [Laser therapy of penile carcinoma]. Urologe A, 1994. 33: 291.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7941174

97. Paoli, J., et al. Penile intraepithelial neoplasia: results of photodynamic therapy. Acta Derm Venereol, 2006. 86: 418.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16955186

98. Djajadiningrat, R.S., et al. Penile sparing surgery for penile cancer-does it affect survival? J Urol, 2014. 192: 120.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24373799

99. Corbishley, C.M., et al. Glans resurfacing for precancerous and superficially invasive carcinomas of the glans penis: Pathological specimen handling and reporting. Semin Diagn Pathol, 2015. 32: 232.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25662797

100. Philippou, P., et al. Conservative surgery for squamous cell carcinoma of the penis: resection margins and long-term oncological control. J Urol, 2012. 188: 803.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22818137

101. Ornellas, A.A., et al. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: Brazilian National Cancer Institute long-term experience. J Surg Oncol, 2008. 97: 487.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18425779

102. Schlenker, B., et al. Organ-preserving neodymium-yttrium-aluminium-garnet laser therapy for penile carcinoma: a long-term follow-up. BJU Int, 2010. 106: 786.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20089106
PENILE CANCER - MARCH 2018 31

103. 103. Schlenker, B., et al. Intermediate-differentiated invasive (pT1 G2) penile cancer--oncological outcome and follow-up. Urol Oncol, 2011. 29: 782.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19945307

104. Skeppner, E., et al. Treatment-seeking, aspects of sexual activity and life satisfaction in men with laser-treated penile carcinoma. Eur Urol, 2008. 54: 631.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18788122

105. Windahl, T., et al. Combined laser treatment for penile carcinoma: results after long-term followup. J Urol, 2003. 169: 2118.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771731

106. Tietjen, D.N., et al. Laser therapy of squamous cell dysplasia and carcinoma of the penis. Urology, 1998. 52: 559.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9763071

107. van Bezooijen, B.P., et al. Laser therapy for carcinoma in situ of the penis. J Urol, 2001. 166: 1670.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11586199

108. Mohs, F.E., et al. Mohs micrographic surgery for penile tumors. Urol Clin North Am, 1992. 19: 291.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1574820

109. Shindel, A.W., et al. Mohs micrographic surgery for penile cancer: management and long-term followup. J Urol, 2007. 178: 1980.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17869306

110. Machan, M., et al. Penile Squamous Cell Carcinoma: Penis-Preserving Treatment With Mohs Micrographic Surgery. Dermatol Surg, 2016. 42: 936.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27467227

111. Hadway, P., et al. Total glans resurfacing for premalignant lesions of the penis: initial outcome data. BJU Int, 2006. 98: 532.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16925748

112. Ayres, B., et al., Glans resurfacing – a new penile preserving option for superficially invasive penile cancer. Eur Urol Suppl, 2011. 10: 340.
http://www.eusupplements.europeanurology.com/article/S1569-9056(11)61084-1/abstract

113. Austoni E., et al. Reconstructive surgery for penile cancer with preservation of sexual function. Eur Urol Suppl, 2008. 7: 116 (Abstract #183).
https://www.eusupplements.europeanurology.com/article/S1569-9056(08)60182-7/pdf

114. Li, J., et al. Organ-sparing surgery for penile cancer: complications and outcomes. Urology, 2011. 78: 1121.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22054385

115. Smith, Y., et al. Reconstructive surgery for invasive squamous carcinoma of the glans penis. Eur Urol, 2007. 52: 1179.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17349734

116. Morelli, G., et al. Glansectomy with split-thickness skin graft for the treatment of penile carcinoma. Int J Impot Res, 2009. 21: 311.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19458620

117. Modig, H., et al. Carcinoma of the penis. Treatment by surgery or combined bleomycin and radiation therapy. Acta Oncol, 1993. 32: 653.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7505090

118. Persky, L., et al. Carcinoma of the penis. CA Cancer J Clin, 1986. 36: 258.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3093013

119. Lummen, G., et al. [Treatment and follow-up of patients with squamous epithelial carcinoma of the penis]. Urologe A, 1997. 36: 157.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9199044

120. Khezri, A.A., et al. Carcinoma of the penis. Br J Urol, 1978. 50: 275.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/753475

121. Veeratterapillay, R., et al. Oncologic Outcomes of Penile Cancer Treatment at a UK Supraregional Center. Urology, 2015. 85: 1097.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25769781

122. Crook, J., et al. MP-21.03: Penile brachytherapy: results for 60 patients. Urology, 2007. 70: 161.
https://www.goldjournal.net/article/S0090-4295(07)00764-9/abstract

123. Crook, J., et al. Penile brachytherapy: technical aspects and postimplant issues. Brachytherapy, 2010. 9: 151.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19854685

124. 32 PENILE CANCER - MARCH 2018 124. Crook, J., et al. Radiation therapy in the management of the primary penile tumor: an update. World J Urol, 2009. 27: 189.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18636264

125. de Crevoisier, R., et al. Long-term results of brachytherapy for carcinoma of the penis confined to the glans (N- or NX). Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. 74: 1150.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19395183

126. Gotsadze, D., et al. Is conservative organ-sparing treatment of penile carcinoma justified? Eur Urol, 2000. 38: 306.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10940705

127. Ozsahin, M., et al. Treatment of penile carcinoma: to cut or not to cut? Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. 66: 674.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16949770

128. Crook, J.M., et al. American Brachytherapy Society-Groupe Europeen de Curietherapie-European Society of Therapeutic Radiation Oncology (ABS-GEC-ESTRO) consensus statement for penile brachytherapy. Brachytherapy, 2013. 12: 191.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23453681

129. Delaunay, B., et al. Brachytherapy for penile cancer: efficacy and impact on sexual function. Brachytherapy, 2014. 13: 380.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23896397

130. Kamsu-Kom, L., et al. Clinical Experience with Pulse Dose Rate Brachytherapy for Conservative Treatment of Penile Carcinoma and Comparison with Historical Data of Low Dose Rate Brachytherapy. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2015. 27: 387.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26003455

131. Hasan, S., et al. The role of brachytherapy in organ preservation for penile cancer: A meta-analysis and review of the literature. Brachytherapy, 2015. 14: 517.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25944394

132. Azrif, M., et al. External-beam radiotherapy in T1-2 N0 penile carcinoma. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2006. 18: 320.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16703750

133. Zouhair, A., et al. Radiation therapy alone or combined surgery and radiation therapy in squamouscell carcinoma of the penis? Eur J Cancer, 2001. 37: 198.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11166146

134. Cordoba, A., et al. Low-dose brachytherapy for early stage penile cancer: a 20-year singleinstitution study (73 patients). Radiat Oncol, 2016. 11: 96.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27464910

135. Lucky, M., et al. The treatment of penile carcinoma in situ (CIS) within a UK supra-regional network. BJU Int, 2015. 115: 595.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25060513

136. Minhas, S., et al. What surgical resection margins are required to achieve oncological control in men with primary penile cancer? BJU Int, 2005. 96: 1040.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16225525

137. Garaffa, G., et al. Total phallic reconstruction after penile amputation for carcinoma. BJU Int, 2009. 104: 852.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19239449

138. Salgado, C.J., et al. Glans penis coronaplasty with palmaris longus tendon following total penile reconstruction. Ann Plast Surg, 2009. 62: 690.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19461287

139. Zou, Z.J., et al. Radiocolloid-based dynamic sentinel lymph node biopsy in penile cancer with clinically negative inguinal lymph node: an updated systematic review and meta-analysis. Int Urol Nephrol, 2016. 48: 2001.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27577753

140. Saisorn, I., et al. Fine-needle aspiration cytology predicts inguinal lymph node metastasis without antibiotic pretreatment in penile carcinoma. BJU Int, 2006. 97: 1225.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16686716

141. Rosevear, H.M., et al. Utility of (1)(8)F-FDG PET/CT in identifying penile squamous cell carcinoma metastatic lymph nodes. Urol Oncol, 2012. 30: 723.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21396850

142. Horenblas, S. Lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. Part 1: diagnosis of lymph node metastasis. BJU Int, 2001. 88: 467.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11589659
PENILE CANCER - MARCH 2018 33

143. Stuiver, M.M., et al. Early wound complications after inguinal lymphadenectomy in penile cancer: a historical cohort study and risk-factor analysis. Eur Urol, 2013. 64: 486.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23490726

144. Koifman, L., et al. Radical open inguinal lymphadenectomy for penile carcinoma: surgical technique, early complications and late outcomes. J Urol, 2013. 190: 2086.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23770135

145. Yao, K., et al. Modified technique of radical inguinal lymphadenectomy for penile carcinoma: morbidity and outcome. J Urol, 2010. 184: 546.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20620415

146. Hegarty, P.K., et al. Controversies in ilioinguinal lymphadenectomy. Urol Clin North Am, 2010. 37: 421.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20674697

147. Protzel, C., et al. Lymphadenectomy in the surgical management of penile cancer. Eur Urol, 2009. 55: 1075.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19264390

148. Thuret, R., et al. A contemporary population-based assessment of the rate of lymph node dissection for penile carcinoma. Ann Surg Oncol, 2011. 18: 439.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20839061

149. La-Touche, S., et al. Trial of ligation versus coagulation of lymphatics in dynamic inguinal sentinel lymph node biopsy for staging of squamous cell carcinoma of the penis. Ann R Coll Surg Engl, 2012. 94: 344.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22943231

150. Weldrick, C., et al. A comparison of fibrin sealant versus standard closure in the reduction of postoperative morbidity after groin dissection: A systematic review and meta-analysis. Eur J Surg Oncol, 2014. 40: 1391.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25125341

151. Cui, Y., et al. Saphenous vein sparing during laparoscopic bilateral inguinal lymphadenectomy for penile carcinoma patients. Int Urol Nephrol, 2016. 48: 363.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26660956

152. Kumar, V., et al. Prospective study comparing video-endoscopic radical inguinal lymph node dissection (VEILND) with open radical ILND (OILND) for penile cancer over an 8-year period. BJU Int, 2017. 119: 530.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27628265

153. Tauber, R., et al. Inguinal lymph node dissection: epidermal vacuum therapy for prevention of wound complications. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2013. 66: 390.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23107617

154. Lughezzani, G., et al. The relationship between characteristics of inguinal lymph nodes and pelvic lymph node involvement in penile squamous cell carcinoma: a single institution experience. J Urol, 2014. 191: 977.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24262497

155. Tobias-Machado, M., et al. Video endoscopic inguinal lymphadenectomy: a new minimally invasive procedure for radical management of inguinal nodes in patients with penile squamous cell carcinoma. J Urol, 2007. 177: 953.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296386

156. Graafland, N.M., et al. Prognostic significance of extranodal extension in patients with pathological node positive penile carcinoma. J Urol, 2010. 184: 1347.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20723934

157. Lucky, M.A., et al. Referrals into a dedicated British penile cancer centre and sources of possible delay. Sex Transm Infect, 2009. 85: 527.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19584061

158. Nicolai, N., et al. A Combination of Cisplatin and 5-Fluorouracil With a Taxane in Patients Who Underwent Lymph Node Dissection for Nodal Metastases From Squamous Cell Carcinoma of the Penis: Treatment Outcome and Survival Analyses in Neoadjuvant and Adjuvant Settings. Clin Genitourin Cancer, 2016. 14: 323.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26341040

159. Necchi, A., et al. Prognostic Factors of Adjuvant Taxane, Cisplatin, and 5-Fluorouracil Chemotherapy for Patients With Penile Squamous Cell Carcinoma After Regional Lymphadenectomy. Clin Genitourin Cancer, 2016. 14: 518.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2705071634 PENILE CANCER - MARCH 2018

160. Sharma, P., et al. Adjuvant chemotherapy is associated with improved overall survival in pelvic node-positive penile cancer after lymph node dissection: a multi-institutional study. Urol Oncol, 2015. 33: 496 e17.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26072110

161. Pizzocaro, G., et al. Adjuvant and neoadjuvant vincristine, bleomycin, and methotrexate for inguinal metastases from squamous cell carcinoma of the penis. Acta Oncol, 1988. 27: 823.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2466471

162. Leijte, J.A., et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced penile carcinoma. Eur Urol, 2007. 52: 488.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17316964

163. Bermejo, C., et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by aggressive surgical consolidation for metastatic penile squamous cell carcinoma. J Urol, 2007. 177: 1335.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382727

164. Pagliaro, L.C., et al. Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer: a phase II study. J Clin Oncol, 2010. 28: 3851.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20625118

165. Dickstein, R.J., et al. Prognostic factors influencing survival from regionally advanced squamous cell carcinoma of the penis after preoperative chemotherapy. BJU Int, 2016. 117: 118.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25294319

166. Pizzocaro, G., et al. Taxanes in combination with cisplatin and fluorouracil for advanced penile cancer: preliminary results. Eur Urol, 2009. 55: 546.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18649992

167. Kulkarni, J.N., et al. Prophylactic bilateral groin node dissection versus prophylactic radiotherapy and surveillance in patients with N0 and N1-2A carcinoma of the penis. Eur Urol, 1994. 26: 123.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7957466

168. Graafland, N.M., et al. Inguinal recurrence following therapeutic lymphadenectomy for node positive penile carcinoma: outcome and implications for management. J Urol, 2011. 185: 888.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21239009

169. Franks, K.N., et al. Radiotherapy for node positive penile cancer: experience of the Leeds teaching hospitals. J Urol, 2011. 186: 524.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21700296

170. Ravi, R., et al. Role of radiation therapy in the treatment of carcinoma of the penis. Br J Urol, 1994. 74: 646.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7530129

171. Demkow, T. The treatment of penile carcinoma: experience in 64 cases. Int Urol Nephrol, 1999. 31: 525.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10668948

172. Chen, M.F., et al. Contemporary management of penile cancer including surgery and adjuvant radiotherapy: an experience in Taiwan. World J Urol, 2004. 22: 60.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14657999

173. Djajadiningrat, R.S., et al. Contemporary management of regional nodes in penile cancerimprovement of survival? J Urol, 2014. 191: 68.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23917166

174. Tang, D.H., et al. Adjuvant pelvic radiation is associated with improved survival and decreased disease recurrence in pelvic node-positive penile cancer after lymph node dissection: A multiinstitutional study. Urol Oncol, 2017. 35: 605 e17.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28666722

175. Burt, L.M., et al. Stage presentation, care patterns, and treatment outcomes for squamous cell carcinoma of the penis. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014. 88: 94.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24119832

176. Pizzocaro, G., et al. Up-to-date management of carcinoma of the penis. Eur Urol, 1997. 32: 5.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9266225

177. Giannatempo P., et al. Survival analyses of adjuvant or neoadjuvant combination of a taxane plus cisplatin and 5-fluorouracil (T-PF) in patients with bulky nodal metastases from squamous cell carcinoma of the penis (PSCC): Results of a single high-volume center. J Clin Oncol, 2014. 32: 5.
https://meetinglibrary.asco.org/record/90280/abstract

178. Noronha, V., et al. Role of paclitaxel and platinum-based adjuvant chemotherapy in high-risk penile cancer. Urol Ann, 2012. 4: 150.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23248520

179. PENILE CANCER - MARCH 2018 35 179. Hakenberg, O.W., et al. Cisplatin, methotrexate and bleomycin for treating advanced penile carcinoma. BJU Int, 2006. 98: 1225.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17125480

180. Haas, G.P., et al. Cisplatin, methotrexate and bleomycin for the treatment of carcinoma of the penis: a Southwest Oncology Group study. J Urol, 1999. 161: 1823.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10332445

181. Hussein, A.M., et al. Chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil for penile and urethral squamous cell carcinomas. Cancer, 1990. 65: 433.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2297633

182. Shammas, F.V., et al. Cisplatin and 5-fluorouracil in advanced cancer of the penis. J Urol, 1992. 147: 630.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1538445

183. Theodore, C., et al. A phase II multicentre study of irinotecan (CPT 11) in combination with cisplatin (CDDP) in metastatic or locally advanced penile carcinoma (EORTC PROTOCOL 30992). Ann Oncol, 2008. 19: 1304.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18417462

184. Nicholson, S., et al. Phase II trial of docetaxel, cisplatin and 5FU chemotherapy in locally advanced and metastatic penis cancer (CRUK/09/001). Br J Cancer, 2013. 109: 2554.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24169355

185. Eliason, M., et al. Primary treatment of verrucous carcinoma of the penis with fluorouracil, cisdiamino- dichloro-platinum, and radiation therapy. Arch Dermatol, 2009. 145: 950.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19687438
186. Pond, G.R., et al. Prognostic risk stratification derived from individual patient level data for men with advanced penile squamous cell carcinoma receiving first-line systemic therapy. Urol Oncol, 2014. 32: 501.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24332646
187. Di Lorenzo, G., et al. Cisplatin and 5-fluorouracil in inoperable, stage IV squamous cell carcinoma of the penis. BJU Int, 2012. 110: E661.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22958571
188. Di Lorenzo, G., et al. Paclitaxel in pretreated metastatic penile cancer: final results of a phase 2 study. Eur Urol, 2011. 60: 1280.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21871710
189. Power, D.G., et al. Cisplatin and gemcitabine in the management of metastatic penile cancer. Urol Oncol, 2009. 27: 187.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18367122
190. Gou, H.F., et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR)-RAS signaling pathway in penile squamous cell carcinoma. PLoS One, 2013. 8: e62175.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23637996
191. Necchi, A., et al. Proof of activity of anti-epidermal growth factor receptor-targeted therapy for relapsed squamous cell carcinoma of the penis. J Clin Oncol, 2011. 29: e650.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21632506
192. Carthon, B.C., et al. Epidermal growth factor receptor-targeted therapy in locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the penis. BJU Int, 2014. 113: 871.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24053151
193. Zhu, Y., et al. Feasibility and activity of sorafenib and sunitinib in advanced penile cancer: a preliminary report. Urol Int, 2010. 85: 334.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20980789
194. Di Lorenzo, G., et al. Cytosolic phosphorylated EGFR is predictive of recurrence in early stage penile cancer patients: a retropective study. J Transl Med, 2013. 11: 161.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23819610
195. Necchi, A., et al. Panitumumab Treatment for Advanced Penile Squamous Cell Carcinoma When Surgery and Chemotherapy Have Failed. Clin Genitourin Cancer, 2016. 14: 231.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26362073
196. Horenblas, S., et al. Local recurrent tumour after penis-conserving therapy. A plea for long-term follow-up. Br J Urol, 1993. 72: 976.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8306171
197. Kroon, B.K., et al. Patients with penile carcinoma benefit from immediate resection of clinically occult lymph node metastases. J Urol, 2005. 173: 816.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711276
198. 36 PENILE CANCER - MARCH 2018 198. Kroon, B.K., et al. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration cytology before sentinel node biopsy in patients with penile carcinoma. BJU Int, 2005. 95: 517.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15705071
199. Djajadiningrat, R.S., et al. Ultrasound examination and fine needle aspiration cytology-useful for followup of the regional nodes in penile cancer? J Urol, 2014. 191: 652.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23994372
200. Schover, L.R. Sexuality and fertility after cancer. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2005: 523.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16304430
201. Sedigh, O., et al. Sexual function after surgical treatment for penile cancer: Which organ-sparing approach gives the best results? Can Urol Assoc J, 2015. 9: E423.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26279710
202. Kieffer, J.M., et al. Quality of life for patients treated for penile cancer. J Urol, 2014. 192: 1105.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24747092
203. Romero, F.R., et al. Sexual function after partial penectomy for penile cancer. Urology, 2005. 66: 1292.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16360459
204. D'Ancona, C.A., et al. Quality of life after partial penectomy for penile carcinoma. Urology, 1997. 50: 593.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9338738
205. Alei, G., et al. Lichen sclerosus in patients with squamous cell carcinoma. Our experience with partial penectomy and reconstruction with ventral fenestrated flap. Ann Ital Chir, 2012. 83: 363.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22759475
206. Sansalone, S., et al. Sexual outcomes after partial penectomy for penile cancer: results from a multiinstitutional study. Asian J Androl, 2017. 19: 57.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26643562
207. Sosnowski, R., et al. Quality of life in penile carcinoma patients – post-total penectomy. Centr Eur J Urol, 2016. 69: 204.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27551559
208. Yu, C., et al. Sexual Function after Partial Penectomy: A Prospectively Study From China. Sci Rep, 2016. 6: 21862.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26902397
209. Gerullis, H., et al. Construction of a penoid after penectomy using a transpositioned testicle. Urol Int, 2013. 90: 240.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22922734
210. Hage, J.J. Simple, safe, and satisfactory secondary penile enhancement after near-total oncologic amputation. Ann Plast Surg, 2009. 62: 685.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19461286

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К КЛИНИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО ЛЕЧЕНИЮ НЕНЕЙРОГЕННЫХ СИМПТОМОВ НАРУШЕННОГО МОЧЕИСПУСКАНИЯ У МУЖЧИН, ВКЛЮЧАЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННУЮ ПРОСТАТИЧЕСКУЮ ОБСТРУКЦИЮ

1. Guyatt, G.H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336: 924.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948
2. Guyatt, G.H., et al. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? BMJ, 2008. 336: 995.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456631

3. Phillips B, et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. 1998. https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/
4. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336: 1049. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467413
5. Abrams, P., et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn, 2002. 21: 167. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11857671
6. Martin, S.A., et al. Prevalence and factors associated with uncomplicated storage and voiding lower urinary tract symptoms in community-dwelling Australian men. World J Urol, 2011. 29: 179. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20963421
7. Société Internationale d'Urologie (SIU), Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS): An International Consultation on Male LUTS. , C. Chapple & P. Abrams, Editors. 2013. https://www.siu-urology.org/themes/web/assets/files/ICUD/pdf/Male%20Lower%20Urinary%20
8. Tract%20Symptoms%20(LUTS).pdf 8. Kupelian, V., et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms and effect on quality of life in a racially and ethnically diverse random sample: the Boston Area Community Health (BACH) Survey. Arch Intern Med, 2006. 166: 2381. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17130393
9. Agarwal, A., et al. What is the most bothersome lower urinary tract symptom? Individual- and population-level perspectives for both men and women. Eur Urol, 2014. 65: 1211. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24486308
10. De Ridder, D., et al. Urgency and other lower urinary tract symptoms in men aged >/= 40 years: a Belgian epidemiological survey using the ICIQ-MLUTS questionnaire. Int J Clin Pract, 2015. 69: 358. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25648652
11. Taub, D.A., et al. The economics of benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms in the United States. Curr Urol Rep, 2006. 7: 272. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16930498
12. Gacci, M., et al. Metabolic syndrome and benign prostatic enlargement: a systematic review and meta-analysis. BJU Int, 2015. 115: 24. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24602293
13. Gacci, M., et al. Male Lower Urinary Tract Symptoms and Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol, 2016. 70: 788. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27451136
14. Kogan, M.I., et al. Epidemiology and impact of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms: results of the EPIC survey in Russia, Czech Republic, and Turkey. Curr Med Res Opin, 2014. 30: 2119. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24932562
15. Chapple, C.R., et al. Lower urinary tract symptoms revisited: a broader clinical perspective. Eur Urol, 2008. 54: 563. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423969
16. Ficarra, V., et al. The role of inflammation in lower urinary tract symptoms (LUTS) due to benign prostatic hyperplasia (BPH) and its potential impact on medical therapy. Curr Urol Rep, 2014. 15: 463. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25312251
17. He, Q., et al. Metabolic syndrome, inflammation and lower urinary tract symptoms: possible translational links. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2016. 19: 7. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26391088
18. Drake, M.J. Do we need a new definition of the overactive bladder syndrome? ICI-RS 2013. Neurourol Urodyn, 2014. 33: 622. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24838519
19. MANAGEMENT OF NON-NEUROGENIC MALE LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS (LUTS) - UPDATE MARCH 2020 51 19. Novara, G., et al. Critical Review of Guidelines for BPH Diagnosis and Treatment Strategy. . Eur Urol Suppl 2006. 4: 418. https://www.eusupplements.europeanurology.com/article/S1569-9056(06)00012-1/fulltext
20. McVary, K.T., et al. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. J Urol, 2011. 185: 1793. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21420124
21. Bosch, J., et al. Etiology, Patient Assessment and Predicting Outcome from Therapy. International Consultation on Urological Diseases Male LUTS Guideline 2013.
22. Martin, R.M., et al. Lower urinary tract symptoms and risk of prostate cancer: the HUNT 2 Cohort, Norway. Int J Cancer, 2008. 123: 1924. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18661522
23. Young, J.M., et al. Are men with lower urinary tract symptoms at increased risk of prostate cancer? A systematic review and critique of the available evidence. BJU Int, 2000. 85: 1037. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10848691
24. De Nunzio, C., et al. Erectile Dysfunction and Lower Urinary Tract Symptoms. Eur Urol Focus, 2017. 3: 352. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29191671
25. Barqawi, A.B., et al. Methods of developing UWIN, the modified American Urological Association symptom score. J Urol, 2011. 186: 940. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21791346
26. Barry, M.J., et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. J Urol, 1992. 148: 1549. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1279218
27. Donovan, J.L., et al. Scoring the short form ICSmaleSF questionnaire. International Continence Society. J Urol, 2000. 164: 1948. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11061889
28. Epstein, R.S., et al. Validation of a new quality of life questionnaire for benign prostatic hyperplasia. J Clin Epidemiol, 1992. 45: 1431. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1281223
29. Homma, Y., et al. Symptom assessment tool for overactive bladder syndrome--overactive bladder symptom score. Urology, 2006. 68: 318. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16904444
30. Schou, J., et al. The value of a new symptom score (DAN-PSS) in diagnosing uro-dynamic infravesical obstruction in BPH. Scand J Urol Nephrol, 1993. 27: 489. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7512747
31. Homma, Y., et al. Core Lower Urinary Tract Symptom score (CLSS) questionnaire: a reliable tool in the overall assessment of lower urinary tract symptoms. Int J Urol, 2008. 15: 816. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18657204
32. D'Silva, K.A., et al. Does this man with lower urinary tract symptoms have bladder outlet obstruction?: The Rational Clinical Examination: a systematic review. JAMA, 2014. 312: 535. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25096693
33. Bryan, N.P., et al. Frequency volume charts in the assessment and evaluation of treatment: how should we use them? Eur Urol, 2004. 46: 636. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15474275

34. Gisolf, K.W., et al. Analysis and reliability of data from 24-hour frequency-volume charts in men with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. Eur Urol, 2000. 38: 45.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10859441

35. Cornu, J.N., et al. A contemporary assessment of nocturia: definition, epidemiology, pathophysiology, and management--a systematic review and meta-analysis. Eur Urol, 2012. 62: 877.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22840350

36. Weiss, J.P. Nocturia: "do the math". J Urol, 2006. 175: S16.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16458734

37. Weiss, J.P., et al. Nocturia Think Tank: focus on nocturnal polyuria: ICI-RS 2011. Neurourol Urodyn, 2012. 31: 330.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22415907

38. Vaughan, C.P., et al. Military exposure and urinary incontinence among American men. J Urol, 2014. 191: 125.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2387175952
MANAGEMENT OF NON-NEUROGENIC MALE LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS (LUTS) - UPDATE MARCH 2020

39. Bright, E., et al. Urinary diaries: evidence for the development and validation of diary content, format, and duration. Neurourol Urodyn, 2011. 30: 348.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21284023

40. Yap, T.L., et al. A systematic review of the reliability of frequency-volume charts in urological research and its implications for the optimum chart duration. BJU Int, 2007. 99: 9.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16956355

41. Weissfeld, J.L., et al. Quality control of cancer screening examination procedures in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. Control Clin Trials, 2000. 21: 390s.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11189690

42. Roehrborn, C.G. Accurate determination of prostate size via digital rectal examination and transrectal ultrasound. Urology, 1998. 51: 19.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9586592

43. Roehrborn, C.G., et al. Interexaminer reliability and validity of a three-dimensional model to assess prostate volume by digital rectal examination. Urology, 2001. 57: 1087.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11377314

44. Bosch, J.L., et al. Validity of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the estimation of prostate volume in community-based men aged 50 to 78 years: the Krimpen Study. Eur Urol, 2004. 46: 753.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15548443

45. Burger, M., et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Non-muscleinvasive urothelial carcinoma of the bladder. Eur Urol, 2013. 63: 36.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22981672

46. Grabe, M., et al. Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology 2013.
http://uroweb.org/guideline/urological-infections/?type=archive

47. Palou, J., et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Urothelial carcinoma of the prostate. Eur Urol, 2013. 63: 81.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22938869

48. Roupret, M., et al. European guidelines on upper tract urothelial carcinomas: 2013 update. Eur Urol, 2013. 63: 1059.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23540953

49. Roehrborn, C.G., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of benign prostatic hyperplasia: a comparative, international overview. Urology, 2001. 58: 642.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11711329

50. Abrams, P., et al. Evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms in older men. J Urol, 2013. 189: S93.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23234640

51. European urinalysis guidelines. Scand J Clin Lab Invest Suppl, 2000. 231: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12647764

52. Khasriya, R., et al. The inadequacy of urinary dipstick and microscopy as surrogate markers of urinary tract infection in urological outpatients with lower urinary tract symptoms without acute frequency and dysuria. J Urol, 2010. 183: 1843.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20303096

53. Roehrborn, C.G., et al. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia. Urology, 1999. 53: 581.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10096388

54. Bohnen, A.M., et al. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in the community: the Krimpen study. Eur Urol, 2007. 51: 1645.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17320271

55. Kayikci, A., et al. Free prostate-specific antigen is a better tool than total prostate-specific antigen at predicting prostate volume in patients with lower urinary tract symptoms. Urology, 2012. 80: 1088.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23107399

56. Morote, J., et al. Prediction of prostate volume based on total and free serum prostate-specific antigen: is it reliable? Eur Urol, 2000. 38: 91.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10859448

57. Mottet, N., et al., EAU Guidelines on Prostate Cancer. In: EAU Guidelines, edition presented at the annual EAU Congress Amsterdam 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.
http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/MANAGEMENT OF NON-NEUROGENIC MALE LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS (LUTS) - UPDATE MARCH 2020 53

58. Roehrborn, C.G., et al. Serum prostate specific antigen is a strong predictor of future prostate growth in men with benign prostatic hyperplasia. PROSCAR long-term efficacy and safety study. J Urol, 2000. 163: 13.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10604304

59. Roehrborn, C.G., et al. Serum prostate-specific antigen and prostate volume predict long-term changes in symptoms and flow rate: results of a four-year, randomized trial comparing finasteride versus placebo. PLESS Study Group. Urology, 1999. 54: 662.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10510925

60. Djavan, B., et al. Longitudinal study of men with mild symptoms of bladder outlet obstruction treated with watchful waiting for four years. Urology, 2004. 64: 1144.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15596187

61. Patel, D.N., et al. PSA predicts development of incident lower urinary tract symptoms: Results from the REDUCE study. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2018. 21: 238.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29795141

62. McConnell, J.D., et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med, 2003. 349: 2387.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14681504

63. Roehrborn, C.G. Alfuzosin 10 mg once daily prevents overall clinical progression of benign prostatic hyperplasia but not acute urinary retention: results of a 2-year placebo-controlled study. BJU Int, 2006. 97: 734.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16536764

64. Jacobsen, S.J., et al. Treatment for benign prostatic hyperplasia among community dwelling men: the Olmsted County study of urinary symptoms and health status. J Urol, 1999. 162: 1301.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10492184

65. Lim, K.B., et al. Comparison of intravesical prostatic protrusion, prostate volume and serum prostatic-specific antigen in the evaluation of bladder outlet obstruction. Int J Urol, 2006. 13: 1509.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17118026

66. Meigs, J.B., et al. Risk factors for clinical benign prostatic hyperplasia in a community-based population of healthy aging men. J Clin Epidemiol, 2001. 54: 935.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11520654

67. Gerber, G.S., et al. Serum creatinine measurements in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. Urology, 1997. 49: 697.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9145973

68. Oelke, M., et al. Can we identify men who will have complications from benign prostatic obstruction (BPO)? ICI-RS 2011. Neurourol Urodyn, 2012. 31: 322.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22415947

69. Comiter, C.V., et al. Urodynamic risk factors for renal dysfunction in men with obstructive and nonobstructive voiding dysfunction. J Urol, 1997. 158: 181.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9186351

70. Koch, W.F., et al. The outcome of renal ultrasound in the assessment of 556 consecutive patients with benign prostatic hyperplasia. J Urol, 1996. 155: 186.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7490828

71. Rule, A.D., et al. The association between benign prostatic hyperplasia and chronic kidney disease in community-dwelling men. Kidney Int, 2005. 67: 2376.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15882282

72. Hong, S.K., et al. Chronic kidney disease among men with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. BJU Int, 2010. 105: 1424.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19874305

73. Lee, J.H., et al. Relationship of estimated glomerular filtration rate with lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia measures in middle-aged men with moderate to severe lower urinary tract symptoms. Urology, 2013. 82: 1381.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24063940

74. Mebust, W.K., et al. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. J Urol, 1989. 141: 243.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2643719

75. Rule, A.D., et al. Longitudinal changes in post-void residual and voided volume among community dwelling men. J Urol, 2005. 174: 1317.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1614541154
MANAGEMENT OF NON-NEUROGENIC MALE LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS (LUTS) - UPDATE MARCH 2020

76. Sullivan, M.P., et al. Detrusor contractility and compliance characteristics in adult male patients with obstructive and nonobstructive voiding dysfunction. J Urol, 1996. 155: 1995.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8618307

77. Oelke, M., et al. Diagnostic accuracy of noninvasive tests to evaluate bladder outlet obstruction in men: detrusor wall thickness, uroflowmetry, postvoid residual urine, and prostate volume. Eur Urol, 2007. 52: 827.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17207910

78. Mochtar, C.A., et al. Post-void residual urine volume is not a good predictor of the need for invasive therapy among patients with benign prostatic hyperplasia. J Urol, 2006. 175: 213.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16406914

79. Jorgensen, J.B., et al. Age-related variation in urinary flow variables and flow curve patterns in elderly males. Br J Urol, 1992. 69: 265.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1373664

80. Kranse, R., et al. Causes for variability in repeated pressure-flow measurements. Urology, 2003. 61: 930.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12736007

81. Reynard, J.M., et al. The ICS-'BPH' Study: uroflowmetry, lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. Br J Urol, 1998. 82: 619.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9839573

82. Idzenga, T., et al. Accuracy of maximum flow rate for diagnosing bladder outlet obstruction can be estimated from the ICS nomogram. Neurourol Urodyn, 2008. 27: 97.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17600368

83. Siroky, M.B., et al. The flow rate nomogram: I. Development. J Urol, 1979. 122: 665.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/159366

84. Siroky, M.B., et al. The flow rate nomogram: II. Clinical correlation. J Urol, 1980. 123: 208.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7354519

85. Grossfeld, G.D., et al. Benign prostatic hyperplasia: clinical overview and value of diagnostic imaging. Radiol Clin North Am, 2000. 38: 31.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10664665

86. Thorpe, A., et al. Benign prostatic hyperplasia. Lancet, 2003. 361: 1359.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12711484

87. Wilkinson, A.G., et al. Is pre-operative imaging of the urinary tract worthwhile in the assessment of prostatism? Br J Urol, 1992. 70: 53.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1379105

88. Loch, A.C., et al. Technical and anatomical essentials for transrectal ultrasound of the prostate. World J Urol, 2007. 25: 361.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17701043

89. Stravodimos, K.G., et al. TRUS versus transabdominal ultrasound as a predictor of enucleated adenoma weight in patients with BPH: a tool for standard preoperative work-up? Int Urol Nephrol, 2009. 41: 767.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19350408

90. Shoukry, I., et al. Role of uroflowmetry in the assessment of lower urinary tract obstruction in adult males. Br J Urol, 1975. 47: 559.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1191927

91. Anikwe, R.M. Correlations between clinical findings and urinary flow rate in benign prostatic hypertrophy. Int Surg, 1976. 61: 392.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/61184

92. el Din, K.E., et al. The correlation between bladder outlet obstruction and lower urinary tract symptoms as measured by the international prostate symptom score. J Urol, 1996. 156: 1020.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8583551

93. Oelke, M., et al. Age and bladder outlet obstruction are independently associated with detrusor overactivity in patients with benign prostatic hyperplasia. Eur Urol, 2008. 54: 419.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18325657

94. Oh, M.M., et al. Is there a correlation between the presence of idiopathic detrusor overactivity and the degree of bladder outlet obstruction? Urology, 2011. 77: 167.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20934743

95. Jeong, S.J., et al. Prevalence and Clinical Features of Detrusor Underactivity among Elderly with Lower Urinary Tract Symptoms: A Comparison between Men and Women. Korean J Urol, 2012. 53: 342.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22670194
MANAGEMENT OF NON-NEUROGENIC MALE LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS (LUTS) - UPDATE MARCH 2020 55

96. Thomas, A.W., et al. The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: the influence of detrusor underactivity on the outcome after transurethral resection of the prostate with a minimum 10-year urodynamic follow-up. BJU Int, 2004. 93: 745. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15049984

97. Al-Hayek, S., et al. Natural history of detrusor contractility--minimum ten-year urodynamic follow-up in men with bladder outlet obstruction and those with detrusor. Scand J Urol Nephrol Suppl, 2004: 101. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15545204

98. Thomas, A.W., et al. The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: minimum 10-year urodynamic followup of transurethral resection of prostate for bladder outlet obstruction. J Urol, 2005. 174: 1887. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16217330

99. North Bristol NHS Trust. Urodynamics for Prostate Surgery Trial; Randomised Evaluation of Assessment Methods (UPSTREAM). 2019. Clinical trial NCT02193451. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02193451

100. 100. Lewis, A.L., et al. Clinical and Patient-reported Outcome Measures in Men Referred for Consideration of Surgery to Treat Lower Urinary Tract Symptoms: Baseline Results and Diagnostic Findings of the Urodynamics for Prostate Surgery Trial; Randomised Evaluation of Assessment Methods (UPSTREAM). Eur Urol Focus, 2019. 5: 340. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31047905

101. Clement, K.D., et al. Invasive urodynamic studies for the management of lower urinary tract symptoms (LUTS) in men with voiding dysfunction. Cochrane Database Syst Rev, 2015: CD011179. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25918922

102. Kim, M., et al. Effect of urodynamic preoperative detrusor overactivity on the outcomes of transurethral surgery in patients with male bladder outlet obstruction: a systematic review and metaanalysis. World J Urol, 2019. 37: 529. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30006907

103. Stohrer, M., et al. EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. Eur Urol, 2009. 56: 81. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19403235

104. Kojima, M., et al. Correlation of presumed circle area ratio with infravesical obstruction in men with lower urinary tract symptoms. Urology, 1997. 50: 548. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9338730

105. Chia, S.J., et al. Correlation of intravesical prostatic protrusion with bladder outlet obstruction. BJU Int, 2003. 91: 371. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12603417

106. Keqin, Z., et al. Clinical significance of intravesical prostatic protrusion in patients with benign prostatic enlargement. Urology, 2007. 70: 1096. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18158025

107. Mariappan, P., et al. Intravesical prostatic protrusion is better than prostate volume in predicting the outcome of trial without catheter in white men presenting with acute urinary retention: a prospective clinical study. J Urol, 2007. 178: 573. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17570437

108. Tan, Y.H., et al. Intravesical prostatic protrusion predicts the outcome of a trial without catheter following acute urine retention. J Urol, 2003. 170: 2339. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14634410

109. Arnolds, M., et al. Positioning invasive versus noninvasive urodynamics in the assessment of bladder outlet obstruction. Curr Opin Urol, 2009. 19: 55. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19057217

110. Manieri, C., et al. The diagnosis of bladder outlet obstruction in men by ultrasound measurement of bladder wall thickness. J Urol, 1998. 159: 761. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9474143

111. Kessler, T.M., et al. Ultrasound assessment of detrusor thickness in men-can it predict bladder outlet obstruction and replace pressure flow study? J Urol, 2006. 175: 2170. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16697831

112. Blatt, A.H., et al. Ultrasound measurement of bladder wall thickness in the assessment of voiding dysfunction. J Urol, 2008. 179: 2275. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423703

113. Oelke, M. International Consultation on Incontinence-Research Society (ICI-RS) report on noninvasive urodynamics: the need of standardization of ultrasound bladder and detrusor wall thickness measurements to quantify bladder wall hypertrophy. Neurourol Urodyn, 2010. 29: 634. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2043232756
MANAGEMENT OF NON-NEUROGENIC MALE LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS (LUTS) - UPDATE MARCH 2020

114. Kojima, M., et al. Ultrasonic estimation of bladder weight as a measure of bladder hypertrophy in men with infravesical obstruction: a preliminary report. Urology, 1996. 47: 942. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8677600

115. Kojima, M., et al. Noninvasive quantitative estimation of infravesical obstruction using ultrasonic measurement of bladder weight. J Urol, 1997. 157: 476. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8996337

116. Akino, H., et al. Ultrasound-estimated bladder weight predicts risk of surgery for benign prostatic hyperplasia in men using alpha-adrenoceptor blocker for LUTS. Urology, 2008. 72: 817. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18597835

117. McIntosh, S.L., et al. Noninvasive assessment of bladder contractility in men. J Urol, 2004. 172: 1394. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371853

118. Drinnan, M.J., et al. Inter-observer agreement in the estimation of bladder pressure using a penile cuff. Neurourol Urodyn, 2003. 22: 296. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12808703

119. Griffiths, C.J., et al. A nomogram to classify men with lower urinary tract symptoms using urine flow and noninvasive measurement of bladder pressure. J Urol, 2005. 174: 1323. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145412

120. Clarkson, B., et al. Continuous non-invasive measurement of bladder voiding pressure using an experimental constant low-flow test. Neurourol Urodyn, 2012. 31: 557. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22190105

121. Van Mastrigt, R., et al. Towards a noninvasive urodynamic diagnosis of infravesical obstruction. BJU Int, 1999. 84: 195. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10444152

122. Pel, J.J., et al. Development of a non-invasive strategy to classify bladder outlet obstruction in male patients with LUTS. Neurourol Urodyn, 2002. 21: 117. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11857664

123. Shinbo, H., et al. Application of ultrasonography and the resistive index for evaluating bladder outlet obstruction in patients with benign prostatic hyperplasia. Curr Urol Rep, 2011. 12: 255. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21475953

124. Ku, J.H., et al. Correlation between prostatic urethral angle and bladder outlet obstruction index in patients with lower urinary tract symptoms. Urology, 2010. 75: 1467. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19962734

125. Malde, S., et al. Systematic Review of the Performance of Noninvasive Tests in Diagnosing Bladder Outlet Obstruction in Men with Lower Urinary Tract Symptoms. Eur Urol, 2016.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27687821

126. Ball, A.J., et al. The natural history of untreated "prostatism". Br J Urol, 1981. 53: 613.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6172172

127. Kirby, R.S. The natural history of benign prostatic hyperplasia: what have we learned in the last decade? Urology, 2000. 56: 3.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11074195

128. Isaacs, J.T. Importance of the natural history of benign prostatic hyperplasia in the evaluation of pharmacologic intervention. Prostate Suppl, 1990. 3: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1689166

129. Netto, N.R., Jr., et al. Evaluation of patients with bladder outlet obstruction and mild international prostate symptom score followed up by watchful waiting. Urology, 1999. 53: 314.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9933046

130. Flanigan, R.C., et al. 5-year outcome of surgical resection and watchful waiting for men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: a Department of Veterans Affairs cooperative study. J Urol, 1998. 160: 12.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9628595

131. Wasson, J.H., et al. A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. The Veterans Affairs Cooperative Study Group on Transurethral Resection of the Prostate. N Engl J Med, 1995. 332: 75.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7527493

132. Brown, C.T., et al. Self management for men with lower urinary tract symptoms: randomised controlled trial. BMJ, 2007. 334: 25.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17118949

133. Yap, T.L., et al. The impact of self-management of lower urinary tract symptoms on frequencyvolume chart measures. BJU Int, 2009. 104: 1104.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19485993
MANAGEMENT OF NON-NEUROGENIC MALE LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS (LUTS) - UPDATE MARCH 2020 57

134. Brown, C.T., et al. Defining the components of a self-management programme for men with uncomplicated lower urinary tract symptoms: a consensus approach. Eur Urol, 2004. 46: 254.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15245822

135. Michel, M.C., et al. Alpha1-, alpha2- and beta-adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate. Br J Pharmacol, 2006. 147 Suppl 2: S88.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16465187

136. Kortmann, B.B., et al. Urodynamic effects of alpha-adrenoceptor blockers: a review of clinical trials. Urology, 2003. 62: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12837408

137. Barendrecht, M.M., et al. Do alpha1-adrenoceptor antagonists improve lower urinary tract symptoms by reducing bladder outlet resistance? Neurourol Urodyn, 2008. 27: 226.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17638312

138. Djavan, B., et al. State of the art on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. Urology, 2004. 64: 1081.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15596173

139. Michel, M.C., et al. Comparison of tamsulosin efficacy in subgroups of patients with lower urinary tract symptoms. Prostate Cancer Prostatic Dis, 1998. 1: 332.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12496876

140. Fusco, F., et al. alpha1-Blockers Improve Benign Prostatic Obstruction in Men with Lower Urinary Tract Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis of Urodynamic Studies. Eur Urol, 2016. 69: 1091.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26831507

141. Boyle, P., et al. Meta-analysis of randomized trials of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Urology, 2001. 58: 717.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11711348

142. Roehrborn, C.G. Three months' treatment with the alpha1-blocker alfuzosin does not affect total or transition zone volume of the prostate. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2006. 9: 121.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16304557

143. Roehrborn, C.G., et al. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. J Urol, 2008. 179: 616.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18082216

144. Roehrborn, C.G., et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. Eur Urol, 2010. 57: 123.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19825505

145. Karavitakis, M., et al. Management of Urinary Retention in Patients with Benign Prostatic Obstruction: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol, 2019. 75: 788.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30773327

146. Nickel, J.C., et al. A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of alpha-adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia. Int J Clin Pract, 2008. 62: 1547.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18822025

147. Barendrecht, M.M., et al. Treatment of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: the cardiovascular system. BJU Int, 2005. 95 Suppl 4: 19.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15871732

148. Chapple, C.R., et al. Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: results of an international, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled clinical trial performed in Europe. Eur Urol, 2011. 59: 342.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21109344

149. Welk, B., et al. The risk of fall and fracture with the initiation of a prostate-selective alpha antagonist: a population based cohort study. BMJ, 2015. 351: h5398.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26502947

150. Chang, D.F., et al. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. J Cataract Refract Surg, 2005. 31: 664.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15899440

151. Chatziralli, I.P., et al. Risk factors for intraoperative floppy iris syndrome: a meta-analysis. Ophthalmology, 2011. 118: 730.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2116822358
MANAGEMENT OF NON-NEUROGENIC MALE LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS (LUTS) - UPDATE MARCH 2020

152. van Dijk, M.M., et al. Effects of alpha(1)-adrenoceptor antagonists on male sexual function. Drugs, 2006. 66: 287.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16526818

153. Gacci, M., et al. Impact of medical treatments for male lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia on ejaculatory function: a systematic review and meta-analysis. J Sex Med, 2014. 11: 1554.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24708055

154. Andriole, G., et al. Dihydrotestosterone and the prostate: the scientific rationale for 5alphareductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. J Urol, 2004. 172: 1399.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371854

155. Rittmaster, R.S., et al. Evidence for atrophy and apoptosis in the prostates of men given finasteride. J Clin Endocrinol Metab, 1996. 81: 814. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8636309

156. Naslund, M.J., et al. A review of the clinical efficacy and safety of 5alpha-reductase inhibitors for the enlarged prostate. Clin Ther, 2007. 29: 17. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17379044

157. Andersen, J.T., et al. Can finasteride reverse the progress of benign prostatic hyperplasia? A twoyear placebo-controlled study. The Scandinavian BPH Study Group. Urology, 1995. 46: 631. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7495111

158. Kirby, R.S., et al. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. Urology, 2003. 61: 119. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12559281

159. Lepor, H., et al. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. N Engl J Med, 1996. 335: 533. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8684407

160. Marberger, M.J. Long-term effects of finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. PROWESS Study Group. Urology, 1998. 51: 677. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9610579

161. McConnell, J.D., et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. N Engl J Med, 1998. 338: 557. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9475762

162. Nickel, J.C., et al. Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomized controlled trial (the PROSPECT study). PROscar Safety Plus Efficacy Canadian Two year Study. Cmaj, 1996. 155: 1251. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911291

163. Roehrborn, C.G., et al. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. Urology, 2002. 60: 434. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12350480

164. Nickel, J.C., et al. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). BJU Int, 2011. 108: 388. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21631695

165. Boyle, P., et al. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials. Urology, 1996. 48: 398. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8804493

166. Gittelman, M., et al. Dutasteride improves objective and subjective disease measures in men with benign prostatic hyperplasia and modest or severe prostate enlargement. J Urol, 2006. 176: 1045. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16890688

167. Roehrborn, C.G., et al. Long-term sustained improvement in symptoms of benign prostatic hyperplasia with the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride: results of 4-year studies. BJU Int, 2005. 96: 572. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16104912

168. Roehrborn, C.G., et al. The influence of baseline parameters on changes in international prostate symptom score with dutasteride, tamsulosin, and combination therapy among men with symptomatic benign prostatic hyperplasia and an enlarged prostate: 2-year data from the CombAT study. Eur Urol, 2009. 55: 461. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19013011
MANAGEMENT OF NON-NEUROGENIC MALE LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS (LUTS) - UPDATE MARCH 2020 59

169. Roehrborn, C.G. BPH progression: concept and key learning from MTOPS, ALTESS, COMBAT, and ALF-ONE. BJU Int, 2008. 101 Suppl 3: 17. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18307681

170. Andersen, J.T., et al. Finasteride significantly reduces acute urinary retention and need for surgery in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. Urology, 1997. 49: 839. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9187688

171. Kirby, R.S., et al. Long-term urodynamic effects of finasteride in benign prostatic hyperplasia: a pilot study. Eur Urol, 1993. 24: 20. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7689971

172. Tammela, T.L., et al. Long-term effects of finasteride on invasive urodynamics and symptoms in the treatment of patients with bladder outflow obstruction due to benign prostatic hyperplasia. J Urol, 1995. 154: 1466. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7544845

173. Donohue, J.F., et al. Transurethral prostate resection and bleeding: a randomized, placebo controlled trial of role of finasteride for decreasing operative blood loss. J Urol, 2002. 168: 2024. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394700

174. Khwaja, M.A., et al. The Effect of Two Weeks Preoperative Finasteride Therapy in Reducing Prostate Vascularity. Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP, 2016. 26: 213. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26975954

175. Corona, G., et al. Sexual dysfunction in subjects treated with inhibitors of 5alpha-reductase for benign prostatic hyperplasia: a comprehensive review and meta-analysis. Andrology, 2017. 5: 671. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28453908

176. Andriole, G.L., et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. N Engl J Med, 2010. 362: 1192. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20357281

177. Thompson, I.M., et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. N Engl J Med, 2003. 349: 215. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12824459

178. Hsieh, T.F., et al. Use of 5-alpha-reductase inhibitors did not increase the risk of cardiovascular diseases in patients with benign prostate hyperplasia: a five-year follow-up study. PLoS One, 2015. 10: e0119694. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25803433

179. Skeldon, S.C., et al. The Cardiovascular Safety of Dutasteride. J Urol, 2017. 197: 1309. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27866006

180. Chess-Williams, R., et al. The minor population of M3-receptors mediate contraction of human detrusor muscle in vitro. J Auton Pharmacol, 2001. 21: 243. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12123469

181. Matsui, M., et al. Multiple functional defects in peripheral autonomic organs in mice lacking muscarinic acetylcholine receptor gene for the M3 subtype. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000. 97: 9579. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10944224

182. Kono, M., et al. Central muscarinic receptor subtypes regulating voiding in rats. J Urol, 2006. 175: 353. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16406941

183. Wuest, M., et al. Effect of rilmakalim on detrusor contraction in the presence and absence of urothelium. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2005. 372: 203. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16283254

184. Goldfischer, E.R., et al. Efficacy and safety of oxybutynin topical gel 3% in patients with urgency and/or mixed urinary incontinence: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Neurourol Urodyn, 2015. 34: 37. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24133005

185. Baldwin, C.M., et al. Transdermal oxybutynin. Drugs, 2009. 69: 327.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19275276

186. Chapple, C.R., et al. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. Eur Urol, 2006. 49: 651.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16530611

187. Michel, M.C., et al. Does gender or age affect the efficacy and safety of tolterodine? J Urol, 2002. 168: 1027.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12187215

188. Chapple, C., et al. Fesoterodine clinical efficacy and safety for the treatment of overactive bladder in relation to patient profiles: a systematic review. Curr Med Res Opin, 2015. 31: 1201.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2579891160
MANAGEMENT OF NON-NEUROGENIC MALE LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS (LUTS) - UPDATE MARCH 2020

189. Dmochowski, R., et al. Efficacy and tolerability of tolterodine extended release in male and female patients with overactive bladder. Eur Urol, 2007. 51: 1054.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17097217

190. Herschorn, S., et al. Efficacy and tolerability of fesoterodine in men with overactive bladder: a pooled analysis of 2 phase III studies. Urology, 2010. 75: 1149.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19914702

191. Hofner, K., et al. Safety and efficacy of tolterodine extended release in men with overactive bladder symptoms and presumed non-obstructive benign prostatic hyperplasia. World J Urol, 2007. 25: 627.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906864

192. Roehrborn, C.G., et al. Efficacy and tolerability of tolterodine extended-release in men with overactive bladder and urgency urinary incontinence. BJU Int, 2006. 97: 1003.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16643482

193. Kaplan, S.A., et al. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. Jama, 2006. 296: 2319.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105794

194. Kaplan, S.A., et al. Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. J Urol, 2005. 174: 2273.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16280803

195. Kaplan, S.A., et al. Solifenacin treatment in men with overactive bladder: effects on symptoms and patient-reported outcomes. Aging Male, 2010. 13: 100.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20001469

196. Roehrborn, C.G., et al. Effects of serum PSA on efficacy of tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with LUTS, including OAB. Urology, 2008. 72: 1061.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18817961

197. Yokoyama, T., et al. Naftopidil and propiverine hydrochloride for treatment of male lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia and concomitant overactive bladder: a prospective randomized controlled study. Scand J Urol Nephrol, 2009. 43: 307.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19396723

198. Abrams, P., et al. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. J Urol, 2006. 175: 999.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469601

199. Giuliano, F., et al. The mechanism of action of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. Eur Urol, 2013. 63: 506.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23018163

200. Morelli, A., et al. Phosphodiesterase type 5 expression in human and rat lower urinary tract tissues and the effect of tadalafil on prostate gland oxygenation in spontaneously hypertensive rats. J Sex Med, 2011. 8: 2746.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21812935

201. Vignozzi, L., et al. PDE5 inhibitors blunt inflammation in human BPH: a potential mechanism of action for PDE5 inhibitors in LUTS. Prostate, 2013. 73: 1391.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23765639

202. Pattanaik, S., et al. Phosphodiesterase inhibitors for lower urinary tract symptoms consistent with benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018. 2018: CD010060.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30480763

203. Gacci, M., et al. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with alpha-blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. Eur Urol, 2012. 61: 994.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22405510

204. Wang, Y., et al. Tadalafil 5 mg Once Daily Improves Lower Urinary Tract Symptoms and Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis. Lower urinary tract symptoms, 2018. 10: 84.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/293415

205. Oelke, M., et al. Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomised, parallel, placebo-controlled clinical trial. Eur Urol, 2012. 61: 917.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22297243

206. Oelke, M., et al. Time to onset of clinically meaningful improvement with tadalafil 5 mg once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: analysis of data pooled from 4 pivotal, double-blind, placebo controlled studies. J Urol, 2015. 193: 1581.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25437533
MANAGEMENT OF NON-NEUROGENIC MALE LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS (LUTS) - UPDATE MARCH 2020 61

207. Donatucci, C.F., et al. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a 1-year, open-label extension study. BJU Int, 2011. 107: 1110.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21244606

208. Porst, H., et al. Efficacy and safety of tadalafil 5 mg once daily for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: subgroup analyses of pooled data from 4 multinational, randomized, placebo-controlled clinical studies. Urology, 2013. 82: 667.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23876588

209. Vlachopoulos, C., et al. Impact of cardiovascular risk factors and related comorbid conditions and medical therapy reported at baseline on the treatment response to tadalafil 5 mg once-daily in men with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: an integrated analysis of four randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trials. Int J Clin Pract, 2015. 69: 1496.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26299520

210. Brock, G.B., et al. Direct effects of tadalafil on lower urinary tract symptoms versus indirect effects mediated through erectile dysfunction symptom improvement: integrated data analyses from 4 placebo controlled clinical studies. J Urol, 2014. 191: 405.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24096120

211. Roehrborn, C.G., et al. Effects of tadalafil once daily on maximum urinary flow rate in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. J Urol, 2014. 191: 1045.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24445278

212. 212. Oelke, M., et al. Efficacy and safety of tadalafil 5 mg once daily in the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia in men aged >=75 years: integrated analyses of pooled data from multinational, randomized, placebo-controlled clinical studies. BJU International, 2017. 119: 793.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27988986

213. Matsukawa, Y., et al. Effects of tadalafil on storage and voiding function in patients with male lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: A urodynamic-based study. Int J Urol, 2018. 25: 246.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29164680

214. Casabe, A., et al. Efficacy and safety of the coadministration of tadalafil once daily with finasteride for 6 months in men with lower urinary tract symptoms and prostatic enlargement secondary to benign prostatic hyperplasia. J Urol, 2014. 191: 727.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24096118

215. Gacci, M., et al. The use of a single daily dose of tadalafil to treat signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction. Res Rep Urol, 2013. 5: 99.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24400241

216. Madersbacher, S., et al. Plant extracts: sense or nonsense? Curr Opin Urol, 2008. 18: 16.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18090484

217. Buck, A.C. Is there a scientific basis for the therapeutic effects of serenoa repens in benign prostatic hyperplasia? Mechanisms of action. J Urol, 2004. 172: 1792.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540722

218. Levin, R.M., et al. A scientific basis for the therapeutic effects of Pygeum africanum and Serenoa repens. Urol Res, 2000. 28: 201.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10929430

219. Habib, F.K., et al. Not all brands are created equal: a comparison of selected components of different brands of Serenoa repens extract. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2004. 7: 195.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15289814

220. Scaglione, F., et al. Comparison of the potency of different brands of Serenoa repens extract on 5alpha-reductase types I and II in prostatic co-cultured epithelial and fibroblast cells. Pharmacology, 2008. 82: 270.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18849646

221. De Monte, C., et al. Modern extraction techniques and their impact on the pharmacological profile of Serenoa repens extracts for the treatment of lower urinary tract symptoms. BMC Urol, 2014. 14: 63.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25112532

222. European Medicines Agency Committee on Herbal Medicinal Products. European Union herbal monograph on Serenoa repens (W. Bartram) Small, fructus. EMA/HMPC/280079/2013, 2015.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/draft-european-union-herbalmonograph-serenoa-repens-w-bartram-small-fructus_en.pdf 62
MANAGEMENT OF NON-NEUROGENIC MALE LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS (LUTS) - UPDATE MARCH 2020

223. European Medicines Agency Committee on Herbal Medicinal Products. Community herbal monograph on Cucurbita pepo L., semen. EMA/HMPC/136024/2010, 2012.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monographcucurbita-pepo-l-semen_en.pdf

224. European Medicines Agency Committee on Herbal Medicinal Products. European Union herbal monograph on Prunus africana (Hook f.) Kalkm., cortex. EMA/HMPC/680626/2013, 2016.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/draft-european-union-herbalmonograph-prunus-africana-hook-f-kalkm-cortex_en.pdf

225. European Medicines Agency Committee on Herbal Medicinal Products. Community herbal monograph on Urtica dioica L., Urtica urens L., their hybrids or their mixtures, radix. EMA/ HMPC/461160/2008, 2012.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monographurtica-dioica-l-urtica-urens-l-their-hybrids-their-mixtures-radix_en.pdf

226. European Medicines Agency Committee on Herbal Medicinal Products. European Union herbal monograph on Epilobium angustifolium L. and/or Epilobium parviflorum Schreb., herba. EMA/ HMPC/712511/2014, 2015.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/european-union-herbal-monographepilobium-angustifolium-l/epilobium-parviflorum-schreb-herba_en.pdf

227. Andersson, K.E. On the Site and Mechanism of Action of beta3-Adrenoceptor Agonists in the Bladder. Int Neurourol J, 2017. 21: 6.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28361520

228. Chapple, C.R., et al. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a beta(3)-adrenoceptor agonist, in overactive bladder. Eur Urol, 2013. 63: 296.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23195283

229. Herschorn, S., et al. A phase III, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of the beta(3) adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder. Urology, 2013. 82: 313.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23769122

230. Khullar, V., et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a beta(3)-adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. Eur Urol, 2013. 63: 283.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23182126

231. Nitti, V.W., et al. Results of a randomized phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder. J Urol, 2013. 189: 1388.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23079373

232. Yamaguchi, O., et al. Efficacy and Safety of the Selective beta3 -Adrenoceptor Agonist Mirabegron in Japanese Patients with Overactive Bladder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Finding Study. Low Urin Tract Symptoms, 2015. 7: 84.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26663687

233. Sebastianelli, A., et al. Systematic review and meta-analysis on the efficacy and tolerability of mirabegron for the treatment of storage lower urinary tract symptoms/overactive bladder: Comparison with placebo and tolterodine. Int J Urol, 2018. 25: 196.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29205506

234. Liao, C.H., et al. Mirabegron 25mg Monotherapy Is Safe but Less Effective in Male Patients With Overactive Bladder and Bladder Outlet Obstruction. Urology, 2018. 117: 115.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29630956

235. Drake, M.J., et al. Efficacy and Safety of Mirabegron Add-on Therapy to Solifenacin in Incontinent Overactive Bladder Patients with an Inadequate Response to Initial 4-Week Solifenacin Monotherapy: A Randomised Double-blind Multicentre Phase 3B Study (BESIDE). Eur Urol, 2016. 70: 136.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26965560

236. Kuo, H.C., et al. Results of a randomized, double-blind, parallel-group, placebo- and activecontrolled, multicenter study of mirabegron, a beta3-adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder in Asia. Neurourol Urodyn, 2015. 34: 685.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25130281
MANAGEMENT OF NON-NEUROGENIC MALE LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS (LUTS) - UPDATE MARCH 2020 63

237. Abrams, P., et al. Combination treatment with mirabegron and solifenacin in patients with overactive bladder: exploratory responder analyses of efficacy and evaluation of patient-reported outcomes from a randomized, double-blind, factorial, dose-ranging, Phase II study (SYMPHONY). World J Urol, 2017. 35: 827.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27514371

238. Khullar, V., et al. Patient-reported outcomes with the beta3 -adrenoceptor agonist mirabegron in a phase III trial in patients with overactive bladder. Neurourol Urodyn, 2016. 35: 987.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26288118

239. Yamaguchi, O., et al. Safety and efficacy of mirabegron as 'add-on' therapy in patients with overactive bladder treated with solifenacin: a post-marketing, open-label study in Japan (MILAI study). BJU Int, 2015. 116: 612.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25639296

240. Ichihara, K., et al. A randomized controlled study of the efficacy of tamsulosin monotherapy and its combination with mirabegron for overactive bladder induced by benign prostatic obstruction. J Urol, 2015. 193: 921.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25254938

241. Matsuo, T., et al. The efficacy of mirabegron additional therapy for lower urinary tract symptoms after treatment with alpha1-adrenergic receptor blocker monotherapy: Prospective analysis of elderly men. BMC Urol, 2016. 16: 45.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27473059

242. Matsukawa, Y., et al. Comparison in the efficacy of fesoterodine or mirabegron add-on therapy to silodosin for patients with benign prostatic hyperplasia complicated by overactive bladder: A randomized, prospective trial using urodynamic studies. Neurourol Urodyn, 2019.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30779375

243. White, W.B., et al. Cardiovascular safety of mirabegron: analysis of an integrated clinical trial database of patients with overactive bladder syndrome. J Am Soc Hypertens, 2018. 12: 768.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30181042

244. Nitti, V.W., et al. Urodynamics and safety of the beta(3)-adrenoceptor agonist mirabegron in males with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. J Urol, 2013. 190: 1320.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23727415

245. Lee, Y.K., et al. Safety and therapeutic efficacy of mirabegron 25 mg in older patients with overactive bladder and multiple comorbidities. Geriatr Gerontol Int, 2018. 18: 1330.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29931793

246. Wagg, A., et al. Oral pharmacotherapy for overactive bladder in older patients: mirabegron as a potential alternative to antimuscarinics. Current medical research and opinion, 2016. 32: 621.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26828974

247. Herschorn, S., et al. Efficacy and safety of combinations of mirabegron and solifenacin compared with monotherapy and placebo in patients with overactive bladder (SYNERGY study). BJU Int, 2017. 120: 562.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28418102

248. Chapple, C.R., et al. Persistence and Adherence with Mirabegron versus Antimuscarinic Agents in Patients with Overactive Bladder: A Retrospective Observational Study in UK Clinical Practice. Eur Urol, 2017. 72: 389.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28196724

249. Van Gelderen, M., et al. Absence of clinically relevant cardiovascular interaction upon add-on of mirabegron or tamsulosin to an established tamsulosin or mirabegron treatment in healthy middleaged to elderly men. International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2014. 52: 693.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24755125

250. Debruyne, F.M., et al. Sustained-release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. European ALFIN Study Group. Eur Urol, 1998. 34: 169.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9732187

251. Barkin, J., et al. Alpha-blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride. Eur Urol, 2003. 44: 461.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14499682

252. Nickel, J.C., et al. Finasteride monotherapy maintains stable lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia following cessation of alpha blockers. Can Urol Assoc J, 2008. 2: 16.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18542722

253. Athanasopoulos, A., et al. Combination treatment with an alpha-blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. J Urol, 2003. 169: 2253.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1277176364
MANAGEMENT OF NON-NEUROGENIC MALE LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS (LUTS) - UPDATE MARCH 2020

254. Roehrborn, C.G., et al. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of dutasteride and tamsulosin treatment (Duodart((R))) compared with watchful waiting with initiation of tamsulosin therapy if symptoms do not improve, both provided with lifestyle advice, in the management of treatment-naive men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: 2-year CONDUCT study results. BJU Int, 2015. 116: 450.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25565364

255. Roehrborn, C.G., et al. Influence of baseline variables on changes in International Prostate Symptom Score after combined therapy with dutasteride plus tamsulosin or either monotherapy in patients with benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: 4-year results of the CombAT study. BJU Int, 2014. 113: 623.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24127818

256. Kaplan, S.A., et al. Time Course of Incident Adverse Experiences Associated with Doxazosin, Finasteride and Combination Therapy in Men with Benign Prostatic Hyperplasia: The MTOPS Trial. J Urol, 2016. 195: 1825.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26678956

257. Chapple, C., et al. Tolterodine treatment improves storage symptoms suggestive of overactive bladder in men treated with alpha-blockers. Eur Urol, 2009. 56: 534.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19070418

258. Kaplan, S.A., et al. Safety and tolerability of solifenacin add-on therapy to alpha-blocker treated men with residual urgency and frequency. J Urol, 2009. 182: 2825.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19837435

259. Lee, J.Y., et al. Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder. BJU Int, 2004. 94: 817.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15476515

260. Lee, K.S., et al. Combination treatment with propiverine hydrochloride plus doxazosin controlled release gastrointestinal therapeutic system formulation for overactive bladder and coexisting benign prostatic obstruction: a prospective, randomized, controlled multicenter study. J Urol, 2005. 174: 1334.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16155414

261. MacDiarmid, S.A., et al. Efficacy and safety of extended-release oxybutynin in combination with tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in men: randomized, double-blind, placebo-controlled study. Mayo Clin Proc, 2008. 83: 1002.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18775200

262. Saito, H., et al. A comparative study of the efficacy and safety of tamsulosin hydrochloride (Harnal capsules) alone and in combination with propiverine hydrochloride (BUP-4 tablets) in patients with prostatic hypertrophy associated with pollakisuria and/or urinary incontinence. Jpn J Urol Surg, 1999. 12: 525. [No abstract available].

263. Yang, Y., et al. Efficacy and safety of combined therapy with terazosin and tolteradine for patients with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a prospective study. Chin Med J (Engl), 2007. 120: 370.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17376305

264. Maruyama, O., et al. Naftopidil monotherapy vs naftopidil and an anticholinergic agent combined therapy for storage symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: A prospective randomized controlled study. Int J Urol, 2006. 13: 1280.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17010005

265. 265. Lee, H.N., et al. Rate and associated factors of solifenacin add-on after tamsulosin monotherapy in men with voiding and storage lower urinary tract symptoms. International Journal of Clinical Practice, 2015. 69: 444.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25363606

266. van Kerrebroeck, P., et al. Combination therapy with solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in a single tablet for lower urinary tract symptoms in men: efficacy and safety results from the randomised controlled NEPTUNE trial. Eur Urol, 2013. 64: 1003.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23932438

267. Kaplan, S.A., et al. Add-on fesoterodine for residual storage symptoms suggestive of overactive bladder in men receiving alpha-blocker treatment for lower urinary tract symptoms. BJU Int, 2012. 109: 1831.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21966995

268. Kim, T.H., et al. Comparison of the efficacy and safety of tolterodine 2 mg and 4 mg combined with an alpha-blocker in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) and overactive bladder: a randomized controlled trial. BJU Int, 2016. 117: 307.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26305143
MANAGEMENT OF NON-NEUROGENIC MALE LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS (LUTS) - UPDATE MARCH 2020 65

269. Athanasopoulos, A., et al. The role of antimuscarinics in the management of men with symptoms of overactive bladder associated with concomitant bladder outlet obstruction: an update. Eur Urol, 2011. 60: 94.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21497434

270. Kaplan, S.A., et al. Antimuscarinics for treatment of storage lower urinary tract symptoms in men: a systematic review. Int J Clin Pract, 2011. 65: 487.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21210910

271. Kim, H.J., et al. Efficacy and Safety of Initial Combination Treatment of an Alpha Blocker with an Anticholinergic Medication in Benign Prostatic Hyperplasia Patients with Lower Urinary Tract Symptoms: Updated Meta-Analysis. PLoS One, 2017. 12: e0169248.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28072862

272. Van Kerrebroeck, P., et al. Efficacy and safety of solifenacin plus tamsulosin OCAS in men with voiding and storage lower urinary tract symptoms: results from a phase 2, dose-finding study (SATURN). Eur Urol, 2013. 64: 398.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23537687

273. Drake, M.J., et al. Long-term safety and efficacy of single-tablet combinations of solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in men with storage and voiding lower urinary tract symptoms: Results from the NEPTUNE study and NEPTUNE II open-label extension. Eur Urol, 2015. 67: 262.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25070148

274. Drake, M.J., et al. Responder and health-related quality of life analyses in men with lower urinary tract symptoms treated with a fixed-dose combination of solifenacin and tamsulosin OCAS: results from the NEPTUNE study. BJU Int, 2016. 117: 165.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25907003

275. Drake, M.J., et al. Incidence of urinary retention during treatment with single tablet combinations of solifenacin+tamsulosin OCAS for up to 1 year in adult men with both storage and voiding LUTS: A subanalysis of the NEPTUNE/NEPTUNE II randomized controlled studies. PLoS One, 2017. 12: e0170726.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28166296

276. Gong, M., et al. Tamsulosin combined with solifenacin versus tamsulosin monotherapy for male lower urinary tract symptoms: a meta-analysis. Curr Med Res Opin, 2015. 31: 1781.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26211817

277. Kaplan, S.A., et al. Solifenacin plus tamsulosin combination treatment in men with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction: a randomized controlled trial. Eur Urol, 2013. 63: 158.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22831853

278. Cornu, J.N., et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Functional Outcomes and Complications Following Transurethral Procedures for Lower Urinary Tract Symptoms Resulting from Benign Prostatic Obstruction: An Update. Eur Urol, 2015. 67: 1066.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24972732

279. Reich, O., et al. Techniques and long-term results of surgical procedures for BPH. Eur Urol, 2006. 49: 970.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16481092

280. Madersbacher, S., et al. Reoperation, myocardial infarction and mortality after transurethral and open prostatectomy: a nation-wide, long-term analysis of 23,123 cases. Eur Urol, 2005. 47: 499.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774249

281. Eredics, K., et al. Reoperation Rates and Mortality After Transurethral and Open Prostatectomy in a Long-term Nationwide Analysis: Have We Improved Over a Decade? Urology, 2018. 118: 152.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29733869

282. Lourenco, T., et al. The clinical effectiveness of transurethral incision of the prostate: a systematic review of randomised controlled trials. World J Urol, 2010. 28: 23.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20033744

283. Madersbacher, S., et al. Is transurethral resection of the prostate still justified? BJU Int, 1999. 83: 227.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10233485

284. Reich, O., et al. Morbidity, mortality and early outcome of transurethral resection of the prostate: a prospective multicenter evaluation of 10,654 patients. J Urol, 2008. 180: 246.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18499179

285. Rassweiler, J., et al. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP)--incidence, management, and prevention. Eur Urol, 2006. 50: 969.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1646942966
MANAGEMENT OF NON-NEUROGENIC MALE LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS (LUTS) - UPDATE MARCH 2020

286. Riedinger, C.B., et al. The impact of surgical duration on complications after transurethral resection of the prostate: an analysis of NSQIP data. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2019. 22: 303.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30385836

287. Issa, M.M. Technological advances in transurethral resection of the prostate: bipolar versus monopolar TURP. J Endourol, 2008. 22: 1587.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18721041

288. Rassweiler, J., et al. Bipolar transurethral resection of the prostate--technical modifications and early clinical experience. Minim Invasive Ther Allied Technol, 2007. 16: 11.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17365673

289. Mamoulakis, C., et al. Bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic obstruction. Cochrane Database Syst Rev, Protocol 2014.
https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009629.pub3/full

290. Burke, N., et al. Systematic review and meta-analysis of transurethral resection of the prostate versus minimally invasive procedures for the treatment of benign prostatic obstruction. Urology, 2010. 75: 1015.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19854492

291. Mamoulakis, C., et al. Bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur Urol, 2009. 56: 798.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19595501

292. Omar, M.I., et al. Systematic review and meta-analysis of the clinical effectiveness of bipolar compared with monopolar transurethral resection of the prostate (TURP). BJU Int, 2014. 113: 24.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24053602

293. Inzunza, G., et al. Bipolar or monopolar transurethral resection for benign prostatic hyperplasia? ?Reseccion transuretral bipolar o monopolar para hiperplasia prostatica benigna?, 2018. 18: e7134.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29351269

294. Treharne, C., et al. Economic Value of the Transurethral Resection in Saline System for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia in England and Wales: Systematic Review, Meta-analysis, and Cost- Consequence Model. Eur Urol focus, 2016.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28753756

295. Autorino, R., et al. Four-year outcome of a prospective randomised trial comparing bipolar plasmakinetic and monopolar transurethral resection of the prostate. Eur Urol, 2009. 55: 922.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19185975

296. Chen, Q., et al. Bipolar transurethral resection in saline vs traditional monopolar resection of the prostate: results of a randomized trial with a 2-year follow-up. BJU Int, 2010. 106: 1339.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20477825

297. Fagerstrom, T., et al. Complications and clinical outcome 18 months after bipolar and monopolar transurethral resection of the prostate. J Endourol, 2011. 25: 1043.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21568691

298. Geavlete, B., et al. Bipolar plasma vaporization vs monopolar and bipolar TURP-A prospective, randomized, long-term comparison. Urology, 2011. 78: 930.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802121

299. Giulianelli, R., et al. Comparative randomized study on the efficaciousness of endoscopic bipolar prostate resection versus monopolar resection technique. 3 year follow-up. Arch Ital Urol Androl, 2013. 85: 86.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23820656

300. Mamoulakis, C., et al. Midterm results from an international multicentre randomised controlled trial comparing bipolar with monopolar transurethral resection of the prostate. Eur Urol, 2013. 63: 667.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23102675

301. Xie, C.Y., et al. Five-year follow-up results of a randomized controlled trial comparing bipolar plasmakinetic and monopolar transurethral resection of the prostate. Yonsei Med J, 2012. 53: 734.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22665339

302. Komura, K., et al. Incidence of urethral stricture after bipolar transurethral resection of the prostate using TURis: results from a randomised trial. BJU Int, 2015. 115: 644.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24909399

303. Kumar, N., et al. Prospective Randomized Comparison of Monopolar TURP, Bipolar TURP and Photoselective Vaporization of the Prostate in Patients with Benign Prostatic Obstruction: 36 Months Outcome. LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms, 2018. 10: 17.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27168018
MANAGEMENT OF NON-NEUROGENIC MALE LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS (LUTS) - UPDATE MARCH 2020 67

304. National Institute for Health and Care Excellence. The TURis system for transurethral resection of the prostate. NICE Guidelines, 2015.
https://www.nice.org.uk/guidance/mtg23

305. Stucki, P., et al. Bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate: a prospective randomized trial focusing on bleeding complications. J Urol, 2015. 193: 1371.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25464004

306. Akman, T., et al. Effects of bipolar and monopolar transurethral resection of the prostate on urinary and erectile function: a prospective randomized comparative study. BJU Int, 2013. 111: 129.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22672229

307. El-Assmy, A., et al. Erectile and ejaculatory functions changes following bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate: a prospective randomized study. Int Urol Nephrol, 2018. 50: 1569.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/

308. 30083842 308. Mamoulakis, C., et al. Bipolar vs monopolar transurethral resection of the prostate: evaluation of the impact on overall sexual function in an international randomized controlled trial setting. BJU Int, 2013. 112: 109.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23490008

309. Botto, H., et al. Electrovaporization of the prostate with the Gyrus device. J Endourol, 2001. 15: 313.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11339400

310. Bucuras, V., et al. Bipolar vaporization of the prostate: Is it ready for the primetime? Ther Adv Urol, 2011. 3: 257.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22164195

311. Reich, O., et al. Plasma Vaporisation of the Prostate: Initial Clinical Results. Eur Urol, 2010. 57: 693.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19482414

312. Reich, O., et al. In vitro comparison of transurethral vaporization of the prostate (TUVP), resection of the prostate (TURP), and vaporization-resection of the prostate (TUVRP). Urol Res, 2002. 30: 15.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11942320

313. Gallucci, M., et al. Transurethral electrovaporization of the prostate vs. transurethral resection. Results of a multicentric, randomized clinical study on 150 patients. Eur Urol, 1998. 33: 359.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9612677

314. Poulakis, V., et al. Transurethral electrovaporization vs transurethral resection for symptomatic prostatic obstruction: a meta-analysis. BJU Int, 2004. 94: 89.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15217438

315. Dunsmuir, W.D., et al. Gyrus bipolar electrovaporization vs transurethral resection of the prostate: a randomized prospective single-blind trial with 1 y follow-up. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2003. 6: 182.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15217438

316. Fung, B.T., et al. Prospective randomized controlled trial comparing plasmakinetic vaporesection and conventional transurethral resection of the prostate. Asian J Surg, 2005. 28: 24.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15691793

317. Karaman, M.I., et al. Comparison of transurethral vaporization using PlasmaKinetic energy and transurethral resection of prostate: 1-year follow-up. J Endourol, 2005. 19: 734.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16053367

318. Hon, N.H., et al. A prospective, randomized trial comparing conventional transurethral prostate resection with PlasmaKinetic vaporization of the prostate: physiological changes, early complications and long-term followup. J Urol, 2006. 176: 205.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16753403

319. Kaya, C., et al. The long-term results of transurethral vaporization of the prostate using plasmakinetic energy. BJU Int, 2007. 99: 845.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17378844

320. Geavlete, B., et al. Transurethral resection (TUR) in saline plasma vaporization of the prostate vs standard TUR of the prostate: 'the better choice' in benign prostatic hyperplasia? BJU Int, 2010. 106: 1695.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20518763

321. Nuhoglu, B., et al. The role of bipolar transurethral vaporization in the management of benign prostatic hyperplasia. Urol Int, 2011. 87: 400.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22086154

322. Zhang, S.Y., et al. Efficacy and safety of bipolar plasma vaporization of the prostate with "buttontype" electrode compared with transurethral resection of prostate for benign prostatic hyperplasia. Chin Med J (Engl), 2012. 125: 3811.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2310687968
MANAGEMENT OF NON-NEUROGENIC MALE LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS (LUTS) - UPDATE MARCH 2020

323. Falahatkar, S., et al. Bipolar transurethral vaporization: a superior procedure in benign prostatic hyperplasia: a prospective randomized comparison with bipolar TURP. Int Braz J Urol, 2014. 40: 346.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25010300

324. Geavlete, B., et al. Continuous vs conventional bipolar plasma vaporisation of the prostate and standard monopolar resection: A prospective, randomised comparison of a new technological advance. BJU Int, 2014. 113: 288.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24053794

325. Yip, S.K., et al. A randomized controlled trial comparing the efficacy of hybrid bipolar transurethral vaporization and resection of the prostate with bipolar transurethral resection of the prostate. J Endourol, 2011. 25: 1889.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21923418

326. Elsakka, A.M., et al. A prospective randomised controlled study comparing bipolar plasma vaporisation of the prostate to monopolar transurethral resection of the prostate. Arab J Urol, 2016. 14: 280.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27900218

327. Lee, S.W., et al. Transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic enlargement: A quality and meta-analysis. Int Neurourol J, 2013. 17: 59.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23869269

328. Wroclawski, M.L., et al. 'Button type' bipolar plasma vaporisation of the prostate compared with standard transurethral resection: A systematic review and meta-analysis of short-term outcome studies. BJU Int, 2016. 117: 662.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26299915

329. Robert, G., et al. Bipolar plasma vaporization of the prostate: ready to replace GreenLight? A systematic review of randomized control trials. World J Urol, 2015. 33: 549.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25159871

330. Kuntz, R.M., et al. Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates greater than 100 grams: 5-year follow-up results of a randomised clinical trial. Eur Urol, 2008. 53: 160.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17869409

331. Naspro, R., et al. Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates >70 g: 24-month follow-up. Eur Urol, 2006. 50: 563.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16713070

332. Skolarikos, A., et al. Eighteen-month results of a randomized prospective study comparing transurethral photoselective vaporization with transvesical open enucleation for prostatic adenomas greater than 80 cc. J Endourol, 2008. 22: 2333.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18837655

333. Varkarakis, I., et al. Long-term results of open transvesical prostatectomy from a contemporary series of patients. Urology, 2004. 64: 306.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15302484

334. Gratzke, C., et al. Complications and early postoperative outcome after open prostatectomy in patients with benign prostatic enlargement: results of a prospective multicenter study. J Urol, 2007. 177: 1419.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382744

335. Chen, S., et al. Plasmakinetic enucleation of the prostate compared with open prostatectomy for prostates larger than 100 grams: a randomized noninferiority controlled trial with long-term results at 6 years. Eur Urol, 2014. 66: 284.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24502959

336. Li, M., et al. Endoscopic enucleation versus open prostatectomy for treating large benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One, 2015. 10: e0121265.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25826453

337. Lin, Y., et al. Transurethral enucleation of the prostate versus transvesical open prostatectomy for large benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. World J Urol, 2016. 34: 1207.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26699627

338. Salonia, A., et al. Holmium laser enucleation versus open prostatectomy for benign prostatic hyperplasia: an inpatient cost analysis. Urology, 2006. 68: 302.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16904441

339. Ou, R., et al. Transurethral enucleation and resection of the prostate vs transvesical prostatectomy for prostate volumes >80 mL: a prospective randomized study. BJU Int, 2013. 112: 239.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23795788
MANAGEMENT OF NON-NEUROGENIC MALE LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS (LUTS) - UPDATE MARCH 2020 69

340. Rao, J.M., et al. Plasmakinetic enucleation of the prostate versus transvesical open prostatectomy for benign prostatic hyperplasia >80 mL: 12-month follow-up results of a randomized clinical trial. Urology, 2013. 82: 176.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23601443

341. Geavlete, B., et al. Bipolar vaporization, resection, and enucleation versus open prostatectomy: optimal treatment alternatives in large prostate cases? J Endourol, 2015. 29: 323.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25111385

342. Tubaro, A., et al. A prospective study of the safety and efficacy of suprapubic transvesical prostatectomy in patients with benign prostatic hyperplasia. J Urol, 2001. 166: 172.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11435849

343. Gilling, P.J., et al. Combination holmium and Nd:YAG laser ablation of the prostate: initial clinical experience. J Endourol, 1995. 9: 151.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7633476

344. Tan, A., et al. Meta-analysis of holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate for symptomatic prostatic obstruction. Br J Surg, 2007. 94: 1201.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17729384

345. Yin, L., et al. Holmium laser enucleation of the prostate versus transurethral resection of the prostate: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Endourol, 2013. 27: 604.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23167266

346. Gilling, P.J., et al. Long-term results of a randomized trial comparing holmium laser enucleation of the prostate and transurethral resection of the prostate: results at 7 years. BJU Int, 2012. 109: 408.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21883820

347. Elmansy, H.M., et al. Holmium laser enucleation of the prostate: long-term durability of clinical outcomes and complication rates during 10 years of followup. J Urol, 2011. 186: 1972.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21944127

348. Tooher, R., et al. A systematic review of holmium laser prostatectomy for benign prostatic hyperplasia. J Urol, 2004. 171: 1773.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15076275

349. Gilling, P.J., et al. Holmium: YAG laser resection of the prostate (HoLRP) versus transurethral electrocautery resection of the prostate (TURP): a prospective randomized, urodynamicbased clinical trial. J Urol, 1997. 157: 149A. [No abstract available].

350. Lourenco, T., et al. Alternative approaches to endoscopic ablation for benign enlargement of the prostate: systematic review of randomised controlled trials. BMJ, 2008. 337: a449.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18595932

351. Naqvi, S.A., et al. High-energy microwave thermotherapy in patients in urinary retention. J Endourol, 2000. 14: 677.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11083411

352. El Tayeb, M.M., et al. Holmium Laser Enucleation of the Prostate in Patients Requiring Anticoagulation. J Endourol, 2016. 30: 805. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27065437

353. Sun, J., et al. Safety and feasibility study of holmium laser enucleation of the prostate (HOLEP) on patients receiving dual antiplatelet therapy (DAPT). World J Urol, 2018. 36: 271. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/

354. 29138929 354. Briganti, A., et al. Impact on sexual function of holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate: results of a prospective, 2-center, randomized trial. J Urol, 2006. 175: 1817. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16600770

355. Li, Z., et al. The impact of surgical treatments for lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia on male erectile function: A systematic review and network meta-analysis. Medicine (Baltimore), 2016. 95: e3862. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27310968

356. Elshal, A.M., et al. Prospective controlled assessment of men's sexual function changes following Holmium laser enucleation of the prostate for treatment of benign prostate hyperplasia. International Urol Nephrol, 2017. 49: 1741. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28780626

357. Kim, M., et al. Pilot study of the clinical efficacy of ejaculatory hood sparing technique for ejaculation preservation in Holmium laser enucleation of the prostate. Int J Impot Res, 2015. 27: 20. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25007827

358. Elzayat, E.A., et al. Holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP): long-term results, reoperation rate, and possible impact of the learning curve. Eur Urol, 2007. 52: 1465. 70 MANAGEMENT OF NON-NEUROGENIC MALE LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS (LUTS) - UPDATE MARCH 2020 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17498867

359. Du, C., et al. Holmium laser enucleation of the prostate: the safety, efficacy, and learning experience in China. J Endourol, 2008. 22: 1031. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18377236

360. Robert, G., et al. Multicentre prospective evaluation of the learning curve of holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP). BJU Int, 2016. 117: 495. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25781490

361. Aho, T., et al. Description of a modular mentorship programme for holmium laser enucleation of the prostate. World J Urol, 2015. 33: 497. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25271105

362. Thangasamy, I.A., et al. Photoselective vaporisation of the prostate using 80-W and 120-W laser versus transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia: a systematic review with meta-analysis from 2002 to 2012. Eur Urol, 2012. 62: 315. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22575913

363. Bouchier-Hayes, D.M., et al. A randomized trial of photoselective vaporization of the prostate using the 80-W potassium-titanyl-phosphate laser vs transurethral prostatectomy, with a 1-year follow-up. BJU Int, 2010. 105: 964. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19912196

364. Capitan, C., et al. GreenLight HPS 120-W laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for the treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: a randomized clinical trial with 2-year follow-up. Eur Urol, 2011. 60: 734. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21658839

365. Skolarikos, A., et al., 80W PVP versus TURP: results of a randomized prospective study at 12 months of follow-up. , in Abstract presented at: American Urological Association annual meeting. 2008: Orlando, FL, USA.

366. Zhou, Y., et al. Greenlight high-performance system (HPS) 120-W laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a metaanalysis of the published results of randomized controlled trials. Lasers Med Sci, 2016. 31: 485. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26868032

367. Thomas, J.A., et al. A Multicenter Randomized Noninferiority Trial Comparing GreenLight-XPS Laser Vaporization of the Prostate and Transurethral Resection of the Prostate for the Treatment of Benign Prostatic Obstruction: Two-yr Outcomes of the GOLIATH Study. Eur Urol, 2016. 69: 94. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26283011

368. Al-Ansari, A., et al. GreenLight HPS 120-W laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for treatment of benign prostatic hyperplasia: a randomized clinical trial with midterm follow-up. Eur Urol, 2010. 58: 349. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20605316

369. Pereira-Correia, J.A., et al. GreenLight HPS 120-W laser vaporization vs transurethral resection of the prostate (<60 mL): a 2-year randomized double-blind prospective urodynamic investigation. BJU Int, 2012. 110: 1184. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22257240

370. Elmansy, H., et al. Holmium laser enucleation versus photoselective vaporization for prostatic adenoma greater than 60 ml: preliminary results of a prospective, randomized clinical trial. J Urol, 2012. 188: 216. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22591968

371. Chung, D.E., et al. Outcomes and complications after 532 nm laser prostatectomy in anticoagulated patients with benign prostatic hyperplasia. J Urol, 2011. 186: 977. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21791350

372. Reich, O., et al. High power (80 W) potassium-titanyl-phosphate laser vaporization of the prostate in 66 high risk patients. J Urol, 2005. 173: 158. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592063

373. Ruszat, R., et al. Safety and effectiveness of photoselective vaporization of the prostate (PVP) in patients on ongoing oral anticoagulation. Eur Urol, 2007. 51: 1031. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945475

374. Sandhu, J.S., et al. Photoselective laser vaporization prostatectomy in men receiving anticoagulants. J Endourol, 2005. 19: 1196. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16359214

375. Lee, D.J., et al. Laser Vaporization of the Prostate With the 180-W XPS-Greenlight Laser in Patients With Ongoing Platelet Aggregation Inhibition and Oral Anticoagulation. Urology, 2016. 91: 167. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26829717
MANAGEMENT OF NON-NEUROGENIC MALE LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS (LUTS) - UPDATE MARCH 2020
71

376. Jackson, R.E., et al. Risk factors for delayed hematuria following photoselective vaporization of the prostate. J Urol, 2013. 190: 903. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23538242

377. Knapp, G.L., et al. Perioperative adverse events in patients on continued anticoagulation undergoing photoselective vaporisation of the prostate with the 180-W Greenlight lithium triborate laser. BJU International, 2017. 119: 33. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28544292

378. Woo, H., et al. Outcome of GreenLight HPS 120-W laser therapy in specific patient populations: those in retention, on anticoagulants, and with large prostates (>80 ml). Eur Urol Suppl 2008. 7: 378. https://www.eusupplements.europeanurology.com/article/S1569-9056(08)00027-4/pdf

379. Rajbabu, K., et al. Photoselective vaporization of the prostate with the potassium-titanyl-phosphate laser in men with prostates of >100 mL. BJU Int, 2007. 100: 593. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17511771

380. Ruszat, R., et al. Photoselective vaporization of the prostate: subgroup analysis of men with refractory urinary retention. Eur Urol, 2006. 50: 1040.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16481099

381. Horasanli, K., et al. Photoselective potassium titanyl phosphate (KTP) laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for prostates larger than 70 mL: a short-term prospective randomized trial. Urology, 2008. 71: 247.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18308094

382. Alivizatos, G., et al. Transurethral photoselective vaporization versus transvesical open enucleation for prostatic adenomas >80ml: 12-mo results of a randomized prospective study. Eur Urol, 2008. 54: 427.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18069117

383. Bouchier-Hayes, D.M., et al. KTP laser versus transurethral resection: early results of a randomized trial. J Endourol, 2006. 20: 580.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16903819

384. Bruyere, F., et al. Influence of photoselective vaporization of the prostate on sexual function: results of a prospective analysis of 149 patients with long-term follow-up. Eur Urol, 2010. 58: 207.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20466480

385. Bach, T., et al. Laser treatment of benign prostatic obstruction: basics and physical differences. Eur Urol, 2012. 61: 317.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22033173

386. Razzaghi, M.R., et al. Diode laser (980 nm) vaporization in comparison with transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia: randomized clinical trial with 2-year follow-up. Urology, 2014. 84: 526.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25168526

387. Cetinkaya, M., et al. 980-Nm Diode Laser Vaporization versus Transurethral Resection of the Prostate for Benign Prostatic Hyperplasia: Randomized Controlled Study. Urol J, 2015. 12: 2355.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26571321

388. Xu, A., et al. A randomized trial comparing diode laser enucleation of the prostate with plasmakinetic enucleation and resection of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia. J Endourol, 2013. 27: 1254.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23879477

389. Wu, G., et al. A comparative study of diode laser and plasmakinetic in transurethral enucleation of the prostate for treating large volume benign prostatic hyperplasia: a randomized clinical trial with 12-month follow-up. Lasers in medical science, 2016. 31: 599.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26822403

390. Zou, Z., et al. Dual-centre randomized-controlled trial comparing transurethral endoscopic enucleation of the prostate using diode laser vs. bipolar plasmakinetic for the treatment of LUTS secondary of benign prostate obstruction: 1-year follow-up results. World J Urol, 2018.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29459994

391. Lusuardi, L., et al. Safety and efficacy of Eraser laser enucleation of the prostate: preliminary report. J Urol, 2011. 186: 1967.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21944122

392. Zhang, J., et al. 1470 nm Diode Laser Enucleation vs Plasmakinetic Resection of the Prostate for Benign Prostatic Hyperplasia: A Randomized Study. J Endourol, 2019. 33: 211.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30489151

393. Chiang, P.H., et al. GreenLight HPS laser 120-W versus diode laser 200-W vaporization of the prostate: comparative clinical experience. Lasers Surg Med, 2010. 42: 624.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2080638872
MANAGEMENT OF NON-NEUROGENIC MALE LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS (LUTS) - UPDATE MARCH 2020

394. Ruszat, R., et al. Prospective single-centre comparison of 120-W diode-pumped solid-state highintensity system laser vaporization of the prostate and 200-W high-intensive diode-laser ablation of the prostate for treating benign prostatic hyperplasia. BJU Int, 2009. 104: 820.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19239441

395. Seitz, M., et al. The diode laser: a novel side-firing approach for laser vaporisation of the human prostate--immediate efficacy and 1-year follow-up. Eur Urol, 2007. 52: 1717.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17628326

396. Shaker, H.S., et al. Quartz head contact laser fiber: a novel fiber for laser ablation of the prostate using the 980 nm high power diode laser. J Urol, 2012. 187: 575.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22177175

397. Tiburtius, C., et al. A prospective, randomized comparison of a 1940 nm and a 2013 nm thulium: yttrium-aluminum-garnet laser device for Thulium VapoEnucleation of the prostate (ThuVEP): First results. Indian J Urol, 2015. 31: 47.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25624576

398. Bach, T., et al. Feasibility and efficacy of Thulium:YAG laser enucleation (VapoEnucleation) of the prostate. World J Urol, 2009. 27: 541.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19184038

399. Herrmann, T.R., et al. Thulium laser enucleation of the prostate (ThuLEP): transurethral anatomical prostatectomy with laser support. Introduction of a novel technique for the treatment of benign prostatic obstruction. World J Urol, 2010. 28: 45.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20063164

400. Bach, T., et al. Thulium:YAG laser enucleation (VapoEnucleation) of the prostate: safety and durability during intermediate-term follow-up. World J Urol, 2010. 28: 39.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19669645

401. Jiang, H., et al. Safety and Efficacy of Thulium Laser Prostatectomy Versus Transurethral Resection of Prostate for Treatment of Benign Prostate Hyperplasia: A Meta-Analysis. Lower urinary tract symptoms, 2016. 8: 165.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27619781

402. Zhao, C., et al. Thulium Laser Resection Versus Plasmakinetic Resection of Prostates in the Treatment of Benign Prostate Hyperplasia: A Meta-Analysis. Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques. Part A, 2016. 26: 789.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27500451

403. Cui, D., et al. A randomized trial comparing thulium laser resection to standard transurethral resection of the prostate for symptomatic benign prostatic hyperplasia: four-year follow-up results. World J Urol, 2014. 32: 683.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23913094

404. Yang, Z., et al. Comparison of thulium laser enucleation and plasmakinetic resection of the prostate in a randomized prospective trial with 5-year follow-up. Lasers Med Sci, 2016. 31: 1797.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27677474

405. Sun, F., et al. Long-term results of thulium laser resection of the prostate: a prospective study at multiple centers. World J Urol, 2015. 33: 503.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25487702

406. Bach, T., et al. Thulium:YAG vapoenucleation in large volume prostates. J Urol, 2011. 186: 2323.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22014812

407. Hauser, S., et al. Thulium laser (Revolix) vapoenucleation of the prostate is a safe procedure in patients with an increased risk of hemorrhage. Urol Int, 2012. 88: 390.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22627127

408. Netsch, C., et al. Comparison of 120-200 W 2 mum thulium:yttrium-aluminum-garnet vapoenucleation of the prostate. J Endourol, 2012. 26: 224.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22191688

409. Netsch, C., et al. 120-W 2-microm thulium:yttrium-aluminium-garnet vapoenucleation of the prostate: 12-month follow-up. BJU Int, 2012. 110: 96.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22085294

410. Erol, A., et al. High power diode laser vaporization of the prostate: preliminary results for benign prostatic hyperplasia. J Urol, 2009. 182: 1078.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616811

411. Feng, L., et al. Thulium Laser Enucleation Versus Plasmakinetic Enucleation of the Prostate: A Randomized Trial of a Single Center. J Endourol, 2016. 30: 665.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26886719
MANAGEMENT OF NON-NEUROGENIC MALE LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS (LUTS) - UPDATE MARCH 2020 73

412. Xia, S.J., et al. Thulium laser versus standard transurethral resection of the prostate: a randomized prospective trial. Eur Urol, 2008. 53: 382.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17566639

413. Zhang, F., et al. Thulium laser versus holmium laser transurethral enucleation of the prostate: 18-month follow-up data of a single center. Urology, 2012. 79: 869.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22342411

414. Chang, C.H., et al. Vapoenucleation of the prostate using a high-power thulium laser: a one-year follow-up study. BMC Urol, 2015. 15: 40.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25956819

415. Netsch, C., et al. Safety and effectiveness of Thulium VapoEnucleation of the prostate (ThuVEP) in patients on anticoagulant therapy. World J Urol, 2014. 32: 165.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23657354

416. Sener, T.E., et al. Thulium laser vaporesection of the prostate: Can we operate without interrupting oral antiplatelet/anticoagulant therapy? Invest Clin Urol, 2017. 58: 192.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28480345

417. Fu, W.J., et al. Comparison of 2-microm continuous wave laser vaporesection of the prostate and transurethral resection of the prostate: a prospective nonrandomized trial with 1-year follow-up. Urology, 2010. 75: 194.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19819535

418. Peng, B., et al. A comparative study of thulium laser resection of the prostate and bipolar transurethral plasmakinetic prostatectomy for treating benign prostatic hyperplasia. BJU Int, 2013. 111: 633.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23107074

419. Szlauer, R., et al. Endoscopic vaporesection of the prostate using the continuous-wave 2-microm thulium laser: outcome and demonstration of the surgical technique. Eur Urol, 2009. 55: 368.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19022557

420. Gross, A.J., et al. Complications and early postoperative outcome in 1080 patients after thulium vapoenucleation of the prostate: results at a single institution. Eur Urol, 2013. 63: 859.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23245687

421. Tiburtius, C., et al. Impact of thulium VapoEnucleation of the prostate on erectile function: a prospective analysis of 72 patients at 12-month follow-up. Urology, 2014. 83: 175.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24103563

422. Wang, Y., et al. Impact of 120-W 2-mum continuous wave laser vapoenucleation of the prostate on sexual function. Lasers Med Sci, 2014. 29: 689.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23828495

423. Chung, J.S., et al. Longitudinal changes in erectile function after thulium:YAG prostatectomy for the treatment of benign prostatic obstruction: a 1-year follow-up study. Lasers in Medical Science, 2017. 32: 1517.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28685201

424. Swiniarski, P.P., et al. Thulium laser enucleation of the prostate (TmLEP) vs. transurethral resection of the prostate (TURP): evaluation of early results. Cent European J Urol, 2012. 65: 130.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24578948

425. Becker, B., et al. Thulium vapoenucleation of the prostate versus holmium laser enucleation of the prostate for the treatment of large volume prostates: preliminary 6-month safety and efficacy results of a prospective randomized trial. World J Urol, 2018. 36: 1663.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29730838

426. Chin, P.T., et al. Prostatic urethral lift: two-year results after treatment for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. Urology, 2012. 79: 5.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22202539

427. McNicholas, T.A., et al. Minimally invasive prostatic urethral lift: surgical technique and multinational experience. Eur Urol, 2013. 64: 292.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23357348

428. Roehrborn, C.G., et al. The prostatic urethral lift for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with prostate enlargement due to benign prostatic hyperplasia: the L.I.F.T. Study. J Urol, 2013. 190: 2161.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23764081

429. Woo, H.H., et al. Safety and feasibility of the prostatic urethral lift: a novel, minimally invasive treatment for lower urinary tract symptoms (LUTS) secondary to benign prostatic hyperplasia (BPH). BJU Int, 2011. 108: 82.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2155452674
MANAGEMENT OF NON-NEUROGENIC MALE LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS (LUTS) - UPDATE MARCH 2020

430. Woo, H.H., et al. Preservation of sexual function with the prostatic urethral lift: a novel treatment for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. J Sex Med, 2012. 9: 568.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22172161

431. Perera, M., et al. Prostatic urethral lift improves urinary symptoms and flow while preserving sexual function for men with benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol, 2015. 67: 704.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25466940

432. Roehrborn, C.G., et al. Three year results of the prostatic urethral L.I.F.T. study. Can J Urol, 2015. 22: 7772.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26068624

433. Roehrborn, C.G., et al. Five year results of the prospective randomized controlled prostatic urethral L.I.F.T. study. Can J Urol, 2017. 24: 8802.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28646935

434. Sonksen, J., et al. Prospective, Randomized, Multinational Study of Prostatic Urethral Lift Versus Transurethral Resection of the Prostate: 12-month Results from the BPH6 Study. Eur Urol, 2015. 68: 643.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25937539

435. Gratzke, C., et al. Prostatic urethral lift vs transurethral resection of the prostate: 2-year results of the BPH6 prospective, multicentre, randomized study. BJU International, 2017. 119: 767.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27862831

436. Magistro, G., et al. New intraprostatic injectables and prostatic urethral lift for male LUTS. Nat Rev Urol, 2015. 12: 461.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26195444

437. Marberger, M., et al. A randomized double-blind placebo-controlled phase 2 dose-ranging study of onabotulinumtoxinA in men with benign prostatic hyperplasia. Eur Urol, 2013. 63: 496.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23098762

438. McVary, K.T., et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled study of onabotulinumtoxinA 200 U to treat lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. J Urol, 2014. 192: 150.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24508634

439. Shim, S.R., et al. Efficacy and safety of botulinum toxin injection for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. Int Urol Nephrol, 2016. 48: 19.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26560471

440. Elhilali, M.M., et al. Prospective, randomized, double-blind, vehicle controlled, multicenter phase IIb clinical trial of the pore forming protein PRX302 for targeted treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. J Urol, 2013. 189: 1421.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23142202

441. Denmeade, S.R., et al. Phase 1 and 2 studies demonstrate the safety and efficacy of intraprostatic injection of PRX302 for the targeted treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. Eur Urol, 2011. 59: 747.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21129846

442. Shore, N., et al. Fexapotide triflutate: results of long-term safety and efficacy trials of a novel injectable therapy for symptomatic prostate enlargement. World J Urol, 2018. 36: 801.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29380128

443. Speakman, M.J., et al. What Is the Required Certainty of Evidence for the Implementation of Novel Techniques for the Treatment of Benign Prostatic Obstruction? Eur Urol Focus, 2019. 5: 351.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31204291

444. Mariano, M.B., et al. Laparoscopic prostatectomy with vascular control for benign prostatic hyperplasia. J Urol, 2002. 167: 2528.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992078

445. Sotelo, R., et al. Robotic simple prostatectomy. J Urol, 2008. 179: 513.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18076926

446. Lucca, I., et al. Outcomes of minimally invasive simple prostatectomy for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. World J Urol, 2015. 33: 563.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24879405

447. Autorino, R., et al. Perioperative Outcomes of Robotic and Laparoscopic Simple Prostatectomy: A European-American Multi-institutional Analysis. Eur Urol, 2015. 68: 86.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25484140
MANAGEMENT OF NON-NEUROGENIC MALE LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS (LUTS) - UPDATE MARCH 2020
75

448. Pokorny, M., et al. Robot-assisted Simple Prostatectomy for Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Enlargement: Surgical Technique and Outcomes in a High-volume Robotic Centre. Eur Urol, 2015. 68: 451.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25887786

449. Sorokin, I., et al. Robot-Assisted Versus Open Simple Prostatectomy for Benign Prostatic Hyperplasia in Large Glands: A Propensity Score-Matched Comparison of Perioperative and Short- Term Outcomes. J Endourol, 2017. 31: 1164.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28854815

450. Porpiglia, F., et al. Temporary implantable nitinol device (TIND): a novel, minimally invasive treatment for relief of lower urinary tract symptoms (LUTS) related to benign prostatic hyperplasia (BPH): feasibility, safety and functional results at 1 year of follow-up. BJU Int, 2015. 116: 278.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25382816

451. Porpiglia, F., et al. 3-Year follow-up of temporary implantable nitinol device implantation for the treatment of benign prostatic obstruction. BJU Int, 2018. 122: 106.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29359881

452. MacRae, C., et al. How I do it: Aquablation of the prostate using the AQUABEAM system. Can J Urol, 2016. 23: 8590.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27995858

453. Gilling, P., et al. WATER: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial of Aquablation vs Transurethral Resection of the Prostate in Benign Prostatic Hyperplasia. J Urol, 2018. 199: 1252.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29360529

454. Gilling, P.J., et al. Randomized Controlled Trial of Aquablation versus Transurethral Resection of the Prostate in Benign Prostatic Hyperplasia: One-year Outcomes. Urology, 2019. 125: 169.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30552937

455. Desai, M., et al. Aquablation for benign prostatic hyperplasia in large prostates (80-150 mL): 6-month results from the WATER II trial. BJU Int, 2019.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30734990

456. McVary, K.T., et al. Erectile and Ejaculatory Function Preserved With Convective Water Vapor Energy Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia: Randomized Controlled Study. J Sex Med, 2016. 13: 924.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27129767

457. Roehrborn, C.G., et al. Convective Thermal Therapy: Durable 2-Year Results of Randomized Controlled and Prospective Crossover Studies for Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Hyperplasia. J Urol, 2017. 197: 1507.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27993667

458. McVary, K.T., et al. Rezum Water Vapor Thermal Therapy for Lower Urinary Tract Symptoms Associated With Benign Prostatic Hyperplasia: 4-Year Results From Randomized Controlled Study. Urology, 2019. 126: 171.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30677455

459. Abt, D., et al. Comparison of prostatic artery embolisation (PAE) versus transurethral resection of the prostate (TURP) for benign prostatic hyperplasia: randomised, open label, non-inferiority trial. BMJ, 2018. 361: k2338.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29921613

460. Ray, A.F., et al. Efficacy and safety of prostate artery embolization for benign prostatic hyperplasia: an observational study and propensity-matched comparison with transurethral resection of the prostate (the UK-ROPE study). BJU Int, 2018. 122: 270.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29645352

461. Bhatia, S., et al. Prostate Artery Embolization in Patients with Prostate Volumes of 80 mL or More: A Single-Institution Retrospective Experience of 93 Patients. J Vasc Interv Radiol, 2018. 29: 1392.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30217744

462. Gao, Y.A., et al. Benign prostatic hyperplasia: prostatic arterial embolization versus transurethral resection of the prostate--a prospective, randomized, and controlled clinical trial. Radiology, 2014. 270: 920.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24475799

463. Carnevale, F.C., et al. Transurethral Resection of the Prostate (TURP) Versus Original and PErFecTED Prostate Artery Embolization (PAE) Due to Benign Prostatic Hyperplasia (BPH): Preliminary Results of a Single Center, Prospective, Urodynamic-Controlled Analysis. Cardiovasc Intervent Radiol, 2016. 39: 44.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2650695276
MANAGEMENT OF NON-NEUROGENIC MALE LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS (LUTS) - UPDATE MARCH 2020

464. Malling, B., et al. Prostate artery embolisation for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. Eur Radiol, 2019. 29: 287.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29948079

465. Shim, S.R., et al. Efficacy and Safety of Prostatic Arterial Embolization: Systematic Review with Meta-Analysis and Meta-Regression. J Urol, 2017. 197: 465.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27592008

466. Jiang, Y.L., et al. Transurethral resection of the prostate versus prostatic artery embolization in the treatment of benign prostatic hyperplasia: A meta-analysis. BMC Urol, 2019. 19: 11.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30691478

467. Moreira, A.M., et al. A Review of Adverse Events Related to Prostatic Artery Embolization for Treatment of Bladder Outlet Obstruction Due to BPH. Cardiovasc Intervent Radiol, 2017. 40: 1490.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28795212

468. Zumstein, V., et al. Prostatic Artery Embolization versus Standard Surgical Treatment for Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol Focus, 2018.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30292422

469. National Institute for Health and Care Excellence. Prostate artery embolisation for lower urinary tract symptoms caused by benign prostatic hyperplasia. NICE GUidelines, 2018.
https://www.nice.org.uk/guidance/ipg611

470. Sakalis, V.I., et al. Medical Treatment of Nocturia in Men with Lower Urinary Tract Symptoms: Systematic Review by the European Association of Urology Guidelines Panel for Male Lower Urinary Tract Symptoms. Eur Urol, 2017. 72: 757.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28666669

471. Marshall, S.D., et al. Nocturia: Current Levels of Evidence and Recommendations From the International Consultation on Male Lower Urinary Tract Symptoms. Urology, 2015.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25881866

472. Cannon, A., et al. Desmopressin in the treatment of nocturnal polyuria in the male. BJU Int, 1999. 84: 20.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10444118

473. Han, J., et al. Desmopressin for treating nocturia in men. Cochrane Database Syst Rev, 2017. 10: CD012059.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29055129

474. Weiss, J.P., et al. Efficacy and safety of low dose desmopressin orally disintegrating tablet in men with nocturia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study. J Urol, 2013. 190: 965.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23454402

475. Sand, P.K., et al. Efficacy and safety of low dose desmopressin orally disintegrating tablet in women with nocturia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study. J Urol, 2013. 190: 958.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23454404

476. Juul, K.V., et al. Low-dose desmopressin combined with serum sodium monitoring can prevent clinically significant hyponatraemia in patients treated for nocturia. BJU Int, 2017. 119: 776.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27862898

477. Cohn, J.A., et al. Desmopressin acetate nasal spray for adults with nocturia. Expert Rev Clin Pharmacol, 2017. 10: 1281.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29048257

478. Djavan, B., et al. The impact of tamsulosin oral controlled absorption system (OCAS) on nocturia and the quality of sleep: Preliminary results of a pilot study. Eur Urol Suppl, 2005. 4: 1119.
https://www.eusupplements.europeanurology.com/article/S1569-9056(04)00127-7/fulltext

479. Yokoyama, O., et al. Efficacy of fesoterodine on nocturia and quality of sleep in Asian patients with overactive bladder. Urology, 2014. 83: 750.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24518285

480. Yokoyama, O., et al. Efficacy of solifenacin on nocturia in Japanese patients with overactive bladder: impact on sleep evaluated by bladder diary. J Urol, 2011. 186: 170.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21575976

481. Johnson, T.M., 2nd, et al. The effect of doxazosin, finasteride and combination therapy on nocturia in men with benign prostatic hyperplasia. J Urol, 2007. 178: 2045.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17869295
MANAGEMENT OF NON-NEUROGENIC MALE LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS (LUTS) - UPDATE MARCH 2020 77

482. Oelke, M., et al. Impact of dutasteride on nocturia in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): a pooled analysis of three phase III studies. World J Urol, 2014. 32: 1141.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24903347

483. Oelke, M., et al. Effects of tadalafil on nighttime voiding (nocturia) in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: a post hoc analysis of pooled data from four randomized, placebo-controlled clinical studies. World J Urol, 2014. 32: 1127.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24504761

484. Drake, M.J., et al. Melatonin pharmacotherapy for nocturia in men with benign prostatic enlargement. J Urol, 2004. 171: 1199.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767300

485. Reynard, J.M., et al. A novel therapy for nocturnal polyuria: a double-blind randomized trial of frusemide against placebo. Br J Urol, 1998. 81: 215.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9488061

486. Falahatkar, S., et al. Celecoxib for treatment of nocturia caused by benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Urology, 2008. 72: 813.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18692876

487. Sigurdsson, S., et al. A parallel, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the effect of SagaPro on nocturia in men. Scand J Urol, 2013. 47: 26.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23323790

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НЕДЕРЖАНИЮ МОЧИ

1. Abrams, P., et al. 5th International Consultation on Incontinence, Paris, February 2012.

2. Groen, J., et al. Summary of European Association of Urology (EAU) Guidelines on Neuro-Urology. Eur Urol, 2016. 69: 324.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26304502

3. Tekgül, S., et al., EAU Guidelines on Paediatric Urology, in EAU Guidelines, . 2018, EAU Guidelines Office: Arnhem, the Netherlands.
https://uroweb.org/guideline/paediatric-urology/

4. Nambiar, A.K., et al. The Role of Urodynamics in the Evaluation of Urinary Incontinence: The European Association of Urology Recommendations in 2016. Eur Urol, 2017. 71: 501.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27726965

5. Nambiar, A.K., et al. EAU Guidelines on Assessment and Nonsurgical Management of Urinary Incontinence. Eur Urol, 2018.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29398262

6. Guyatt, G.H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336: 924.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948

7. Guyatt, G.H., et al. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? BMJ, 2008. 336: 995.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456631

8. Phillips B, et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009). 2009.
https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidencemarch-2009/

9. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336: 1049.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467413

10. Bedretdinova, D., et al. What is the most effective treatment for nocturia or nocturnal incontinence in terms of improving symptom severity and quality of life in women? 2015 p. PROSPERO 2017 CRD42017058997.
http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42015027092

11. U.S. Department of Health and Human Services, F.a.D.A. Guidance for Industry - Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. 2009. 2016.
http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM193282.pdf

12. Farrell, S.A., et al. Women's ability to assess their urinary incontinence type using the QUID as an educational tool. Int Urogynecol J, 2013. 24: 759.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22940842

13. Hess, R., et al. Long-term efficacy and safety of questionnaire-based initiation of urgency urinary incontinence treatment. Am J Obstet Gynecol, 2013. 209: 244 e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23659987

14. Reis, R.B., et al. Lack of association between the ICIQ-SF questionnaire and the urodynamic diagnosis in men with post radical prostatectomy incontinence. Acta Cir Bras, 2013. 28 Suppl 1: 37.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23381822

15. Chan, S.S., et al. Responsiveness of the Pelvic Floor Distress Inventory and Pelvic Floor Impact Questionnaire in women undergoing treatment for pelvic floor disorders. Int Urogynecol J, 2013. 24: 213.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22669425

16. Kim, J., et al. 1576 Is there a relationship between incontinence impact questionnaire 7 score after surgery for stress urinary incontinence and patient-perceived satisfaction and improvement? J Urol. 189: e647.J Urol. 189: e647.
http://www.jurology.com/article/S0022-5347(13)03402-2/abstract

17. Tran, M.G., et al. Patient reported outcome measures in male incontinence surgery. Ann R Coll Surg Engl, 2014. 96: 521.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25245731

18. Shy, M., et al. Objective Evaluation of Overactive Bladder: Which Surveys Should I Use? Curr Bladder Dysfunct Rep, 2013. 8: 45.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23439804

19. Abrams, P., et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn, 2002. 21: 167.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1185767172
URINARY INCONTINENCE IN ADULTS - LIMITED UPDATE MARCH 2018

20. Haylen, B.T., et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint terminology and classification of the complications related directly to the insertion of prostheses (meshes, implants, tapes) and grafts in female pelvic floor surgery. Neurourol Urodyn, 2011. 30: 2.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21181958

21. Brown, J.S., et al. Measurement characteristics of a voiding diary for use by men and women with overactive bladder. Urology, 2003. 61: 802.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12670569

22. Nygaard, I., et al. Reproducibility of the seven-day voiding diary in women with stress urinary incontinence. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2000. 11: 15.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10738929

23. Ertberg, P., et al. A comparison of three methods to evaluate maximum bladder capacity: cystometry, uroflowmetry and a 24-h voiding diary in women with urinary incontinence. Acta Obstet Gynecol Scand, 2003. 82: 374.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12716323

24. Fitzgerald, M.P., et al. Variability of 24-hour voiding diary variables among asymptomatic women. J Urol, 2003. 169: 207.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478137

25. Burgio, K.L., et al. Behavioral vs drug treatment for urge urinary incontinence in older women: a randomized controlled trial. JAMA, 1998. 280: 1995.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21224456

26. Fayyad, A.M., et al. Urine production and bladder diary measurements in women with type 2 diabetes mellitus and their relation to lower urinary tract symptoms and voiding dysfunction. Neurourol Urodyn, 2010. 29: 354.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19760759

27. Homma, Y., et al. Assessment of overactive bladder symptoms: comparison of 3-day bladder diary and the overactive bladder symptoms score. Urology, 2011. 77: 60.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20951412

28. Stav, K., et al. Women overestimate daytime urinary frequency: the importance of the bladder diary. J Urol, 2009. 181: 2176.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19296975

29. van Brummen, H.J., et al. The association between overactive bladder symptoms and objective parameters from bladder diary and filling cystometry. Neurourol Urodyn, 2004. 23: 38.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14694455

30. Gravas, S., et al., EAU Guidelines on the management of Non-Neurogenice Male LUTS, in EAU Guidelines. Edn. published at the 33rd EAU Annual Congress, Copenhagen, E.G. Office, Editor. 2018, EAU Guidelines Office Arnhem, The Netherlands.

31. Buchsbaum, G.M., et al. Utility of urine reagent strip in screening women with incontinence for urinary tract infection. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2004. 15: 391.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15278254

32. Arinzon, Z., et al. Clinical presentation of urinary tract infection (UTI) differs with aging in women. Arch Gerontol Geriatr, 2012. 55: 145.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21963175

33. Moore, E.E., et al. Urinary incontinence and urinary tract infection: temporal relationships in postmenopausal women. Obstet Gynecol, 2008. 111: 317.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21963175

34. Ouslander, J.G., et al. Does eradicating bacteriuria affect the severity of chronic urinary incontinence in nursing home residents? Ann Intern Med, 1995. 122: 749.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7717597

35. Goode, P.S., et al. Measurement of postvoid residual urine with portable transabdominal bladder ultrasound scanner and urethral catheterization. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2000. 11: 296.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11052565

36. Griffiths, D.J., et al. Variability of post-void residual urine volume in the elderly. Urol Res, 1996. 24: 23.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8966837

37. Marks, L.S., et al. Three-dimensional ultrasound device for rapid determination of bladder volume. Urology, 1997. 50: 341.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9301695

38. Nygaard, I.E. Postvoid residual volume cannot be accurately estimated by bimanual examination. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 1996. 7: 74.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8798090
URINARY INCONTINENCE IN ADULTS - LIMITED UPDATE MARCH 2018 73

39. Ouslander, J.G., et al. Use of a portable ultrasound device to measure post-void residual volume among incontinent nursing home residents. J Am Geriatr Soc, 1994. 42: 1189.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7963206

40. Stoller, M.L., et al. The accuracy of a catheterized residual urine. J Urol, 1989. 141: 15.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2908944

41. Gehrich, A., et al. Establishing a mean postvoid residual volume in asymptomatic perimenopausal and postmenopausal women. Obstet Gynecol, 2007. 110: 827.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906016

42. Tseng, L.H., et al. Postvoid residual urine in women with stress incontinence. Neurourol Urodyn, 2008. 27: 48.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17563112

43. Haylen, B.T., et al. Immediate postvoid residual volumes in women with symptoms of pelvic floor dysfunction. Obstet Gynecol, 2008. 111: 1305.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18515513

44. Lukacz, E.S., et al. Elevated postvoid residual in women with pelvic floor disorders: prevalence and associated risk factors. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2007. 18: 397.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16804634

45. Milleman, M., et al. Post-void residual urine volume in women with overactive bladder symptoms. J Urol, 2004. 172: 1911.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540753

46. Brostrom, S., et al. Short-term reproducibility of cystometry and pressure-flow micturition studies in healthy women. Neurourol Urodyn, 2002. 21: 457.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12232880

47. Broekhuis, S.R., et al. Reproducibility of same session repeated cystometry and pressure-flow studies in women with symptoms of urinary incontinence. Neurourol Urodyn, 2010. 29: 428.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19618451

48. Schick, E., et al. Predictive value of maximum urethral closure pressure, urethral hypermobility and urethral incompetence in the diagnosis of clinically significant female genuine stress incontinence. J Urol, 2004. 171: 1871.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15076296

49. Dorflinger, A., et al. Urethral pressure profile: is it affected by position? Neurourol Urodyn, 2002. 21: 553.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12382246

50. Wang, A.C., et al. A comparison of urethral pressure profilometry using microtip and double-lumen perfusion catheters in women with genuine stress incontinence. BJOG, 2002. 109: 322.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11950188

51. Zehnder, P., et al. Air charged and microtip catheters cannot be used interchangeably for urethral pressure measurement: a prospective, single-blind, randomized trial. J Urol, 2008. 180: 1013.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18639301

52. Albo, M.E., et al. Burch colposuspension versus fascial sling to reduce urinary stress incontinence. N Engl J Med, 2007. 356: 2143.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17517855

53. Urinary incontinence in women: management [CG171]. 2013, National Institute for Health and Care Excellence.
https://www.nice.org.uk/guidance/cg171?unlid=79956624201691465614

54. . 54. van Leijsen, S.A., et al. The correlation between clinical and urodynamic diagnosis in classifying the type of urinary incontinence in women. A systematic review of the literature. Neurourol Urodyn, 2011. 30: 495.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21298721

55. Rosier, P., et al., Committee 6: Urodynamic Testing, in 5th International Consultation on Incontinence, Paris February, 2012, P. Abrams, L. Cardozo, S. Khoury & A. Wein, Editors. 2013: Paris, France.

56. Klarskov, N. Urethral pressure reflectometry. A method for simultaneous measurements of pressure and cross-sectional area in the female urethra. Dan Med J, 2012. 59: B4412.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22381095

57. Dokmeci, F., et al. Comparison of ambulatory versus conventional urodynamics in females with urinary incontinence. Neurourol Urodyn, 2010. 29: 518.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19731314

58. Radley, S.C., et al. Conventional and ambulatory urodynamic findings in women with symptoms suggestive of bladder overactivity. J Urol, 2001. 166: 2253.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1169674674
URINARY INCONTINENCE IN ADULTS - LIMITED UPDATE MARCH 2018

59. Glazener, C.M., et al. Urodynamic studies for management of urinary incontinence in children and adults. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 1: CD003195.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22258952

60. Nitti, V.W., et al. Response to fesoterodine in patients with an overactive bladder and urgency urinary incontinence is independent of the urodynamic finding of detrusor overactivity. BJU Int, 2010. 105: 1268.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19889062

61. Rovner, E., et al. Urodynamic results and clinical outcomes with intradetrusor injections of onabotulinumtoxinA in a randomized, placebo-controlled dose-finding study in idiopathic overactive bladder. Neurourol Urodyn, 2011. 30: 556.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21351127

62. Sirls, L.T., et al. The effect of urodynamic testing on clinical diagnosis, treatment plan and outcomes in women undergoing stress urinary incontinence surgery. J Urol, 2013. 189: 204.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22982425

63. Nager, C.W., et al. A randomized trial of urodynamic testing before stress-incontinence surgery. N Engl J Med, 2012. 366: 1987.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22551104

64. van Leijsen, S.A., et al. Can preoperative urodynamic investigation be omitted in women with stress urinary incontinence? A non-inferiority randomized controlled trial. Neurourol Urodyn, 2012. 31: 1118.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22488817

65. van Leijsen, S.A., et al. Value of urodynamics before stress urinary incontinence surgery: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol, 2013. 121: 999.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23635736

66. Nager, C.W., et al. Baseline urodynamic predictors of treatment failure 1 year after mid urethral sling surgery. J Urol, 2011. 186: 597.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21683412

67. Dawson, T., et al. Factors predictive of post-TVT voiding dysfunction. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2007. 18: 1297.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17347790

68. Hong, B., et al. Factors predictive of urinary retention after a tension-free vaginal tape procedure for female stress urinary incontinence. J Urol, 2003. 170: 852.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12913715

69. Abdel-Fattah, M., et al. Pelvicol pubovaginal sling versus tension-free vaginal tape for treatment of urodynamic stress incontinence: a prospective randomized three-year follow-up study. Eur Urol, 2004. 46: 629.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15474274

70. Lemack, G.E., et al. Normal preoperative urodynamic testing does not predict voiding dysfunction after Burch colposuspension versus pubovaginal sling. J Urol, 2008. 180: 2076.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18804239

71. Gomha, M.A., et al. Artificial urinary sphincter for post-prostatectomy incontinence in men who had prior radiotherapy: a risk and outcome analysis. J Urol, 2002. 167: 591.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11792924

72. Thiel, D.D., et al. Do clinical or urodynamic parameters predict artificial urinary sphincter outcome in post-radical prostatectomy incontinence? Urology, 2007. 69: 315.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17320671

73. Rosier, P., et al. International Continence Society Good Urodynamic Practices and Terms 2016: Urodynamics, uroflowmetry, cystometry, and pressure-flow study. Neurourol Urodyn, 2017. 36: 1243.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27917521

74. Al Afraa, T., et al. Normal lower urinary tract assessment in women: I. Uroflowmetry and post-void residual, pad tests, and bladder diaries. Int Urogynecol J, 2012. 23: 681.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21935667

75. Krhut, J., et al. Pad weight testing in the evaluation of urinary incontinence. Neurourol Urodyn, 2014. 33: 507.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23797972

76. Painter, V., et al. Does patient activity level affect 24-hr pad test results in stress-incontinent women? Neurourol Urodyn, 2012. 31: 143.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21780173

77. Rimstad, L., et al. Pad stress tests with increasing load for the diagnosis of stress urinary incontinence. Neurourol Urodyn, 2014. 33: 1135.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23913797
URINARY INCONTINENCE IN ADULTS - LIMITED UPDATE MARCH 2018 75

78. Richter, H.E., et al. Demographic and clinical predictors of treatment failure one year after midurethral sling surgery. Obstet Gynecol, 2011. 117: 913.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21422865

79. Sato, Y., et al. Simple and reliable predictor of urinary continence after radical prostatectomy: serial measurement of urine loss ratio after catheter removal. Int J Urol, 2014. 21: 647.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24612261

80. Ward, K.L., et al. A prospective multicenter randomized trial of tension-free vaginal tape and colposuspension for primary urodynamic stress incontinence: two-year follow-up. Am J Obstet Gynecol, 2004. 190: 324.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14981369

81. Lewicky-Gaupp, C., et al. "The cough game": are there characteristic urethrovesical movement patterns associated with stress incontinence? Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2009. 20: 171.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18850057

82. Shek, K.L., et al. The effect of childbirth on urethral mobility: a prospective observational study. J Urol, 2010. 184: 629.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20639028

83. Woodfield, C.A., et al. Imaging pelvic floor disorders: trend toward comprehensive MRI. AJR Am J Roentgenol, 2010. 194: 1640.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20489108

84. Lockhart, M.E., et al. Reproducibility of dynamic MR imaging pelvic measurements: a multiinstitutional study. Radiology, 2008. 249: 534.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18796659

85. Shek, K.L., et al. The urethral motion profile before and after suburethral sling placement. J Urol, 2010. 183: 1450.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171657

86. Chantarasorn, V., et al. Sonographic appearance of transobturator slings: implications for function and dysfunction. Int Urogynecol J, 2011. 22: 493.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20967418

87. Morgan, D.M., et al. Urethral sphincter morphology and function with and without stress incontinence. J Urol, 2009. 182: 203.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19450822

88. Digesu, G.A., et al. Three-dimensional ultrasound of the urethral sphincter predicts continence surgery outcome. Neurourol Urodyn, 2009. 28: 90.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18726938

89. Nguyen, L., et al. Surgical technique to overcome anatomical shortcoming: balancing postprostatectomy continence outcomes of urethral sphincter lengths on preoperative magnetic resonance imaging. J Urol, 2008. 179: 1907.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18353395

90. Paparel, P., et al. Recovery of urinary continence after radical prostatectomy: association with urethral length and urethral fibrosis measured by preoperative and postoperative endorectal magnetic resonance imaging. Eur Urol, 2009. 55: 629.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18801612

91. Antunes-Lopes, T., et al. Biomarkers in lower urinary tract symptoms/overactive bladder: a critical overview. Curr Opin Urol, 2014. 24: 352.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24841379

92. Sarma, A.V., et al. Risk factors for urinary incontinence among women with type 1 diabetes: findings from the epidemiology of diabetes interventions and complications study. Urology, 2009. 73: 1203.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19362350

93. Coyne, K.S., et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) and overactive bladder (OAB) by racial/ethnic group and age: results from OAB-POLL. Neurourol Urodyn, 2013. 32: 230.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22847394

94. Diokno, A.C., et al. Medical correlates of urinary incontinence in the elderly. Urology, 1990. 36: 129.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2385880

95. Alling Moller, L., et al. Risk factors for lower urinary tract symptoms in women 40 to 60 years of age. Obstet Gynecol, 2000. 96: 446.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10960640

96. Byles, J., et al. Living with urinary incontinence: a longitudinal study of older women. Age Ageing, 2009. 38: 333.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1925839876
URINARY INCONTINENCE IN ADULTS - LIMITED UPDATE MARCH 2018

97. Kaplan, S.A., et al. Systematic review of the relationship between bladder and bowel function: implications for patient management. Int J Clin Pract, 2013. 67: 205.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23409689

98. Schnelle, J.F., et al. A controlled trial of an intervention to improve urinary and fecal incontinence and constipation. J Am Geriatr Soc, 2010. 58: 1504.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20653804

99. Geng, V., et al., Catheterisation Indwelling catheters in adults – Urethral and Suprapubic - Evidencebased Guidelines for Best Practice in Urological Health Care. 2012 ed, ed. E.A.o.U. Nurses. 2012,
http://nurses.uroweb.org/guideline/catheterisation-indwelling-catheters-in-adults-urethral-andsuprapubic/

100. Geng, V., et al., Male external catheters in adults – Urinary catheter management - Evidence-based Guidelines for Best Practice in Urological Health Care, ed. E.A.o.U. Nurses. Vol. Edn. presented at the 17th International EAUN Meeting, Munich. 2016. 2016, Arnhem, The Netherlands

101. Vahr, S., et al., Catheterisation Urethral Intermittent in adults - Evidence-based Guidelines for Best Practice in Urological Health Care, ed. E.A.o.U. Nurses. Vol. Edn. presented at the 14th International EAUN Meeting, Milan. 2013, Arnhem, The Netherlands

102. McMurdo, M.E., et al. A cost-effectiveness study of the management of intractable urinary incontinence by urinary catheterisation or incontinence pads. J Epidemiol Community Health, 1992. 46: 222.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1645076

103. Saint, S., et al. Condom versus indwelling urinary catheters: a randomized trial. J Am Geriatr Soc, 2006. 54: 1055.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16866675

104. Chartier-Kastler, E., et al. Randomized, crossover study evaluating patient preference and the impact on quality of life of urisheaths vs absorbent products in incontinent men. BJU Int, 2011. 108: 241.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20950307

105. Brazzelli, M., et al. Absorbent products for containing urinary and/or fecal incontinence in adults. J Wound Ostomy Continence Nurs, 2002. 29: 45.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11810074

106. Fader, M., et al. A multi-centre evaluation of absorbent products for men with light urinary incontinence. Neurourol Urodyn, 2006. 25: 689.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17009303

107. Fader, M., et al. Absorbent products for urinary/faecal incontinence: a comparative evaluation of key product designs. Health Technol Assess, 2008. 12: iii.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18547500

108. Jahn, P., et al. Types of indwelling urinary catheters for long-term bladder drainage in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 10: CD004997.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23076911

109. Hunter, K.F., et al. Long-term bladder drainage: Suprapubic catheter versus other methods: a scoping review. Neurourol Urodyn, 2013. 32: 944.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23192860

110. Prieto, J., et al. Catheter designs, techniques and strategies for intermittent catheterisation: What is the evidence for preventing symptomatic UTI and other complications? A Cochrane systematic review. Eur Urol Suppl, 2014. 13: e762.
http://www.eusupplements.europeanurology.com/article/S1569-9056(14)60751-X/pdf

111. Hakansson, M.A. Reuse versus single-use catheters for intermittent catheterization: what is safe and preferred? Review of current status. Spinal Cord, 2014. 52: 511.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24861702

112. Hagen, S., et al. Washout policies in long-term indwelling urinary catheterisation in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2010: CD004012.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20238325

113. Niel-Weise, B.S., et al. Urinary catheter policies for long-term bladder drainage. Cochrane Database Syst Rev, 2012: CD004201.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895939

114. Moore, K.N., et al. Assessing comfort, safety, and patient satisfaction with three commonly used penile compression devices. Urology, 2004. 63: 150.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14751370

115. Lipp, A., et al. Mechanical devices for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev, 2014: CD001756.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25517397
URINARY INCONTINENCE IN ADULTS - LIMITED UPDATE MARCH 2018 77

116. Hannestad, Y.S., et al. Are smoking and other lifestyle factors associated with female urinary incontinence? The Norwegian EPINCONT Study. BJOG, 2003. 110: 247.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12628262

117. Arya, L.A., et al. Dietary caffeine intake and the risk for detrusor instability: a case-control study. Obstet Gynecol, 2000. 96: 85.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10862848

118. Bryant, C.M., et al. Caffeine reduction education to improve urinary symptoms. Br J Nurs, 2002. 11: 560.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11979209

119. Swithinbank, L., et al. The effect of fluid intake on urinary symptoms in women. J Urol, 2005. 174: 187.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947624

120. Tomlinson, B.U., et al. Dietary caffeine, fluid intake and urinary incontinence in older rural women. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 1999. 10: 22.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10207763

121. Townsend, M.K., et al. Caffeine intake and risk of urinary incontinence progression among women. Obstet Gynecol, 2012. 119: 950.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22525905

122. Jorgensen, S., et al. Heavy lifting at work and risk of genital prolapse and herniated lumbar disc in assistant nurses. Occup Med (Lond), 1994. 44: 47.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8167320

123. Nygaard, I., et al. Exercise and incontinence. Obstet Gynecol, 1990. 75: 848.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2325968

124. Nygaard, I.E., et al. Urinary incontinence in elite nulliparous athletes. Obstet Gynecol, 1994. 84: 183.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8041527

125. Bo, K., et al. Prevalence of stress and urge urinary incontinence in elite athletes and controls. Med Sci Sports Exerc, 2001. 33: 1797.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11689727

126. Bo, K., et al. Are former female elite athletes more likely to experience urinary incontinence later in life than non-athletes? Scand J Med Sci Sports, 2010. 20: 100.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19000097

127. Bovell, K., et al. Prevalence of stress urinary incontinence among physically active and sedentary female students. Scand J Med Sci Sports, 1989. 11: 113.
https://www.researchgate.net/publication/279889192_Prevalence_of_stress_urinary_incontinence_

128. among_physically_active_and_sedentary_female_students 128. Caylet, N., et al. Prevalence and occurrence of stress urinary incontinence in elite women athletes. Can J Urol, 2006. 13: 3174.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16953954

129. Kruger, J.A., et al. Pelvic floor function in elite nulliparous athletes. Ultrasound Obstet Gynecol, 2007. 30: 81.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17497753

130. Thyssen, H.H., et al. Urinary incontinence in elite female athletes and dancers. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2002. 13: 15.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11999199

131. Brown, W.J., et al. Too wet to exercise? Leaking urine as a barrier to physical activity in women. J Sci Med Sport, 2001. 4: 373.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11905931

132. Nygaard, I.E. Does prolonged high-impact activity contribute to later urinary incontinence? A retrospective cohort study of female Olympians. Obstet Gynecol, 1997. 90: 718.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9351751

133. Eliasson, K., et al. Influence of physical activity on urinary leakage in primiparous women. Scand J Med Sci Sports, 2005. 15: 87.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15773862

134. Kikuchi, A., et al. Association between physical activity and urinary incontinence in a communitybased elderly population aged 70 years and over. Eur Urol, 2007. 52: 868.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17412488

135. Kim, H., et al. Effectiveness of multidimensional exercises for the treatment of stress urinary incontinence in elderly community-dwelling Japanese women: a randomized, controlled, crossover trial. J Am Geriatr Soc, 2007. 55: 1932.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1794489078
URINARY INCONTINENCE IN ADULTS - LIMITED UPDATE MARCH 2018

136. Kim, H., et al. The effects of multidimensional exercise treatment on community-dwelling elderly Japanese women with stress, urge, and mixed urinary incontinence: a randomized controlled trial. Int J Nurs Stud, 2011. 48: 1165.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21459381

137. Dowd, T.T., et al. Fluid intake and urinary incontinence in older community-dwelling women. J Community Health Nurs, 1996. 13: 179.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8916607

138. Hashim, H., et al. How should patients with an overactive bladder manipulate their fluid intake? BJU Int, 2008. 102: 62.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18284414

139. Zimmern, P., et al. Effect of fluid management on fluid intake and urge incontinence in a trial for overactive bladder in women. BJU Int, 2010. 105: 1680.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19912207

140. Hunskaar, S. A systematic review of overweight and obesity as risk factors and targets for clinical intervention for urinary incontinence in women. Neurourol Urodyn, 2008. 27: 749.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18951445

141. Subak, L.L., et al. Weight loss to treat urinary incontinence in overweight and obese women. N Engl J Med, 2009. 360: 481.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11999205

142. Nygaard, I., et al. Prevalence of symptomatic pelvic floor disorders in US women. JAMA, 2008. 300: 1311.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18799443

143. Chen, C.C., et al. Obesity is associated with increased prevalence and severity of pelvic floor disorders in women considering bariatric surgery. Surg Obes Relat Dis, 2009. 5: 411.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19136310

144. Gozukara, Y.M., et al. The improvement in pelvic floor symptoms with weight loss in obese women does not correlate with the changes in pelvic anatomy. Int Urogynecol J, 2014. 25: 1219.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24711149

145. Brown, J.S., et al. Lifestyle intervention is associated with lower prevalence of urinary incontinence: the Diabetes Prevention Program. Diabetes Care, 2006. 29: 385.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16443892

146. Bump, R.C., et al. Obesity and lower urinary tract function in women: effect of surgically induced weight loss. Am J Obstet Gynecol, 1992. 167: 392.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1497041

147. Subak, L.L., et al. Does weight loss improve incontinence in moderately obese women? Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2002. 13: 40.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11999205

148. Wing, R.R., et al. Improving urinary incontinence in overweight and obese women through modest weight loss. Obstet Gynecol, 2010. 116: 284.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20664387

149. Subak, L.L., et al. Weight loss: a novel and effective treatment for urinary incontinence. J Urol, 2005. 174: 190.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947625

150. Phelan, S., et al. Weight loss prevents urinary incontinence in women with type 2 diabetes: results from the Look AHEAD trial. J Urol, 2012. 187: 939.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947625

151. Burgio, K.L., et al. Changes in urinary and fecal incontinence symptoms with weight loss surgery in morbidly obese women. Obstet Gynecol, 2007. 110: 1034.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17978117

152. Deitel, M., et al. Gynecologic-obstetric changes after loss of massive excess weight following bariatric surgery. J Am Coll Nutr, 1988. 7: 147.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3361039

153. Laungani, R.G., et al. Effect of laparoscopic gastric bypass surgery on urinary incontinence in morbidly obese women. Surg Obes Relat Dis, 2009. 5: 334.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19342304

154. Mishra, G.D., et al. Body weight through adult life and risk of urinary incontinence in middle-aged women: results from a British prospective cohort. Int J Obes (Lond), 2008. 32: 1415.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18626483
URINARY INCONTINENCE IN ADULTS - LIMITED UPDATE MARCH 2018 79

155. Richter, H.E., et al. The impact of obesity on urinary incontinence symptoms, severity, urodynamic characteristics and quality of life. J Urol, 2010. 183: 622.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20018326

156. Danforth, K.N., et al. Risk factors for urinary incontinence among middle-aged women. Am J Obstet Gynecol, 2006. 194: 339.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16458626

157. Imamura, M., et al. Systematic review and economic modelling of the effectiveness and costeffectiveness of non-surgical treatments for women with stress urinary incontinence. Health Technol Assess, 2010. 14: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20738930

158. Bo, K., et al., An International Urogynecological Association (IUGA) /International Continence Society (ICS) Joint report on the terminology for the conservative management of pelvic floor dysfunction (in Committee Review). Int Urogynecol J, 2017. 28: 191.
http://www.bethshelly.com/docs/IUGA-ICS-joint-report.pdf

159. Eustice, S., et al. Prompted voiding for the management of urinary incontinence in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2000: CD002113.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796861

160. Flanagan, L., et al. Systematic review of care intervention studies for the management of incontinence and promotion of continence in older people in care homes with urinary incontinence as the primary focus (1966-2010). Geriatr Gerontol Int, 2012. 12: 600.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22672329

161. Ostaszkiewicz, J., et al. Habit retraining for the management of urinary incontinence in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2004: CD002801.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15106179

162. Shamliyan, T., et al., Nonsurgical Treatments for Urinary Incontinence in Adult Women: Diagnosis and Comparative Effectiveness. 2012, IUGA-ICS Conservative Management for Female Pelvic Floor Dysfunction: Rockville (MD).
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22624162

163. Rai, B.P., et al. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for non-neurogenic overactive bladder syndrome in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 12: CD003193.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23235594

164. Sherburn, M., et al. Incontinence improves in older women after intensive pelvic floor muscle training: an assessor-blinded randomized controlled trial. Neurourol Urodyn, 2011. 30: 317.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21284022

165. Berghmans, B., et al. Efficacy of physical therapeutic modalities in women with proven bladder overactivity. Eur Urol, 2002. 41: 581.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074773

166. Dumoulin, C., et al. Pelvic floor muscle training versus no treatment for urinary incontinence in women. A Cochrane systematic review. Eur J Phys Rehabil Med, 2008. 44: 47.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18385628

167. Hay-Smith, E.J., et al. Comparisons of approaches to pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev, 2011: CD009508.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22161451

168. Bo, K., et al. Lower urinary tract symptoms and pelvic floor muscle exercise adherence after 15 years. Obstet Gynecol, 2005. 105: 999.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15863536

169. Herderschee, R., et al. Feedback or biofeedback to augment pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev, 2011: CD009252.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21735442

170. Boyle, R., et al. Pelvic floor muscle training for prevention and treatment of urinary and faecal incontinence in antenatal and postnatal women. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 10: CD007471.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23076935

171. Haddow, G., et al. Effectiveness of a pelvic floor muscle exercise program on urinary incontinence following childbirth. Int J Evid Based Healthc, 2005. 3: 103.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21631746

172. McFall, S.L., et al. Outcomes of a small group educational intervention for urinary incontinence: health-related quality of life. J Aging Health, 2000. 12: 301.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1106769980
URINARY INCONTINENCE IN ADULTS - LIMITED UPDATE MARCH 2018

173. Campbell, S.E., et al. Conservative management for postprostatectomy urinary incontinence. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 1: CD001843.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22258946

174. Geraerts, I., et al. Influence of preoperative and postoperative pelvic floor muscle training (PFMT) compared with postoperative PFMT on urinary incontinence after radical prostatectomy: a randomized controlled trial. Eur Urol, 2013. 64: 766.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23357349

175. Dubbelman, Y., et al. The recovery of urinary continence after radical retropubic prostatectomy: a randomized trial comparing the effect of physiotherapist-guided pelvic floor muscle exercises with guidance by an instruction folder only. BJU Int, 2010. 106: 515.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20201841

176. Moore, K.N., et al. Return to continence after radical retropubic prostatectomy: a randomized trial of verbal and written instructions versus therapist-directed pelvic floor muscle therapy. Urology, 2008. 72: 1280.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18384853

177. Goode, P.S., et al. Behavioral therapy with or without biofeedback and pelvic floor electrical stimulation for persistent postprostatectomy incontinence: a randomized controlled trial. JAMA, 2011. 305: 151.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21224456

178. Glazener, C., et al. Urinary incontinence in men after formal one-to-one pelvic-floor muscle training following radical prostatectomy or transurethral resection of the prostate (MAPS): two parallel randomised controlled trials. Lancet, 2011. 378: 328.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21741700

179. Berghmans, L.C., et al. Conservative treatment of stress urinary incontinence in women: a systematic review of randomized clinical trials. Br J Urol, 1998. 82: 181.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9722751

180. Berghmans, L.C., et al. Conservative treatment of urge urinary incontinence in women: a systematic review of randomized clinical trials. BJU Int, 2000. 85: 254.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10671878

181. Hartmann, K.E., et al. Treatment of overactive bladder in women. Evid Rep Technol Assess (Full Rep), 2009: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19947666

182. Berghmans, B., et al. Electrical stimulation with non-implanted electrodes for urinary incontinence in men. Cochrane Database Syst Rev, 2013: CD001202.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23740763

183. Lim, R., et al. Efficacy of electromagnetic therapy for urinary incontinence: A systematic review. Neurourol Urodyn, 2015. 34: 713.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25251335

184. Wallace, P.A., et al. Sacral nerve neuromodulation in patients with underlying neurologic disease. Am J Obstet Gynecol, 2007. 197: 96 e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17618775

185. Finazzi-Agro, E., et al. Percutaneous tibial nerve stimulation effects on detrusor overactivity incontinence are not due to a placebo effect: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. J Urol, 2010. 184: 2001.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20850833

186. Peters, K.M., et al. Randomized trial of percutaneous tibial nerve stimulation versus Sham efficacy in the treatment of overactive bladder syndrome: results from the SUmiT trial. J Urol, 2010. 183: 1438.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171677

187. Peters, K.M., et al. Randomized trial of percutaneous tibial nerve stimulation versus extended-release tolterodine: results from the overactive bladder innovative therapy trial. J Urol, 2009. 182: 1055.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616802

188. Peters, K.M., et al. Percutaneous tibial nerve stimulation for the long-term treatment of overactive bladder: 3-year results of the STEP study. J Urol, 2013. 189: 2194.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23219541

189. Schreiner, L., et al. Randomized trial of transcutaneous tibial nerve stimulation to treat urge urinary incontinence in older women. Int Urogynecol J, 2010. 21: 1065.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20458465

190. Nygaard, I.E., et al. Efficacy of pelvic floor muscle exercises in women with stress, urge, and mixed urinary incontinence. Am J Obstet Gynecol, 1996. 174: 120.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8571994
URINARY INCONTINENCE IN ADULTS - LIMITED UPDATE MARCH 2018 81

191. Lagro-Janssen, T., et al. Long-term effect of treatment of female incontinence in general practice. Br J Gen Pract, 1998. 48: 1735.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10198479

192. Chapple, C., et al. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol, 2005. 48: 5.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15885877

193. Chapple, C.R., et al. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. Eur Urol, 2008. 54: 543.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18599186

194. McDonagh, M.S., et al., In: Drug Class Review: Agents for Overactive Bladder: Final Report Update 4. 2009: Portland (OR).

195. Shamliyan, T.A., et al. Systematic review: randomized, controlled trials of nonsurgical treatments for urinary incontinence in women. Ann Intern Med, 2008. 148: 459.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18268288

196. Buser, N., et al. Efficacy and adverse events of antimuscarinics for treating overactive bladder: network meta-analyses. Eur Urol, 2012. 62: 1040.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22999811

197. Reynolds, W.S., et al. Comparative Effectiveness of Anticholinergic Therapy for Overactive Bladder in Women: A Systematic Review and Meta-analysis. Obstet Gynecol, 2015. 125: 1423.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26000514

198. Chapple, C., et al. Superiority of fesoterodine 8 mg vs 4 mg in reducing urgency urinary incontinence episodes in patients with overactive bladder: results of the randomised, double-blind, placebo-controlled EIGHT trial. BJU Int, 2014. 114: 418.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24552358

199. Kaplan, S.A., et al. Efficacy and safety of fesoterodine 8 mg in subjects with overactive bladder after a suboptimal response to tolterodine ER. Int J Clin Pract, 2014. 68: 1065.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24898471

200. Goldfischer, E.R., et al. Efficacy and safety of oxybutynin topical gel 3% in patients with urgency and/or mixed urinary incontinence: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Neurourol Urodyn, 2015. 34: 37.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24133005

201. Novara, G., et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with antimuscarinic drugs for overactive bladder. Eur Urol, 2008. 54: 740.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18632201

202. Gacci, M., et al. Tolterodine extended release in the treatment of male OAB/storage LUTS: a systematic review. BMC Urol, 2014. 14: 84.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25348235

203. Madhuvrata, P., et al. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 1: CD005429.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22258963

204. Chapple, C., et al. Clinical efficacy, safety, and tolerability of once-daily fesoterodine in subjects with overactive bladder. Eur Urol, 2007. 52: 1204.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17651893

205. Herschorn, S., et al. Comparison of fesoterodine and tolterodine extended release for the treatment of overactive bladder: a head-to-head placebo-controlled trial. BJU Int, 2010. 105: 58.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20132103

206. DuBeau, C.E., et al. Efficacy and tolerability of fesoterodine versus tolterodine in older and younger subjects with overactive bladder: a post hoc, pooled analysis from two placebo-controlled trials. Neurourol Urodyn, 2012. 31: 1258.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22907761

207. Goode, P.S., et al. Incontinence in older women. JAMA, 2010. 303: 2172.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20516418

208. Gormley, E.A., et al. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/ SUFU guideline. J Urol, 2012. 188: 2455.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23098785

209. Burgio, K.L., et al. Behavioral versus drug treatment for overactive bladder in men: the Male Overactive Bladder Treatment in Veterans (MOTIVE) Trial. J Am Geriatr Soc, 2011. 59: 2209.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2122445682
URINARY INCONTINENCE IN ADULTS - LIMITED UPDATE MARCH 2018

210. Mattiasson, A., et al. Efficacy of simplified bladder training in patients with overactive bladder receiving a solifenacin flexible-dose regimen: results from a randomized study. BJU Int, 2010. 105: 1126.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19818077

211. Ayeleke, R.O., et al. Pelvic floor muscle training added to another active treatment versus the same active treatment alone for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev, 2015: CD010551.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26526663

212. Manriquez, V., et al. Transcutaneous posterior tibial nerve stimulation versus extended release oxybutynin in overactive bladder patients. A prospective randomized trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2016. 196: 6.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26645117

213. Franzen, K., et al. Electrical stimulation compared with tolterodine for treatment of urge/urge incontinence amongst women--a randomized controlled trial. Int Urogynecol J, 2010. 21: 1517.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20585755

214. Kosilov, K.V., et al. Randomized controlled trial of cyclic and continuous therapy with trospium and solifenacin combination for severe overactive bladder in elderly patients with regard to patient compliance. Ther Adv Urol, 2014. 6: 215.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25435915

215. Veenboer, P.W., et al. Long-term adherence to antimuscarinic therapy in everyday practice: a systematic review. J Urol, 2014. 191: 1003.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24140548

216. Sand, P.K., et al. Long-term safety, tolerability and efficacy of fesoterodine in subjects with overactive bladder symptoms stratified by age: pooled analysis of two open-label extension studies. Drugs Aging, 2012. 29: 119.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22276958

217. Scarpero, H., et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of fesoterodine treatment in men and women with overactive bladder symptoms. Curr Med Res Opin, 2011. 27: 921.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21355814

218. D'Souza, A.O., et al. Persistence, adherence, and switch rates among extended-release and immediate-release overactive bladder medications in a regional managed care plan. J Manag Care Pharm, 2008. 14: 291.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18439051

219. Sears, C.L., et al. Overactive bladder medication adherence when medication is free to patients. J Urol, 2010. 183: 1077.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20092838

220. Shaya, F.T., et al. Persistence with overactive bladder pharmacotherapy in a Medicaid population. Am J Manag Care, 2005. 11: S121.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16161385

221. Yeaw, J., et al. Comparing adherence and persistence across 6 chronic medication classes. J Manag Care Pharm, 2009. 15: 728.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19954264

222. Yu, Y.F., et al. Persistence and adherence of medications for chronic overactive bladder/urinary incontinence in the california medicaid program. Value Health, 2005. 8: 495.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16091027

223. Kalder, M., et al. Discontinuation of treatment using anticholinergic medications in patients with urinary incontinence. Obstet Gynecol, 2014. 124: 794.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25198276

224. Chapple, C.R., et al. Mirabegron in overactive bladder: a review of efficacy, safety, and tolerability. Neurourol Urodyn, 2014. 33: 17. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24127366

225. Cui, Y., et al. The efficacy and safety of mirabegron in treating OAB: a systematic review and metaanalysis of phase III trials. Int Urol Nephrol, 2014. 46: 275. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23896942

226. Herschorn, S., et al. A phase III, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of the beta(3) adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder. Urology, 2013. 82: 313. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23896942
URINARY INCONTINENCE IN ADULTS - LIMITED UPDATE MARCH 2018 83

227. Yamaguchi, O., et al. Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study of the beta3- adrenoceptor agonist mirabegron, 50 mg once daily, in Japanese patients with overactive bladder. BJU Int, 2014. 113: 951. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24471907

228. Wu, T., et al. The role of mirabegron in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. Urol Int, 2014. 93: 326. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25115445

229. Maman, K., et al. Comparative efficacy and safety of medical treatments for the management of overactive bladder: a systematic literature review and mixed treatment comparison. Eur Urol, 2014. 65: 755. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24275310

230. Chapple, C.R., et al. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a beta(3)-adrenoceptor agonist, in overactive bladder. Eur Urol, 2013. 63: 296. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23195283

231. Castro-Diaz, D., et al. The effect of mirabegron on patient-related outcomes in patients with overactive bladder: the results of post hoc correlation and responder analyses using pooled data from three randomized Phase III trials. Qual Life Res, 2015. 24: 1719. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25688038

232. Chapple, C., et al. Efficacy of the beta3-adrenoceptor agonist mirabegron for the treatment of overactive bladder by severity of incontinence at baseline: a post hoc analysis of pooled data from three randomised phase 3 trials. Eur Urol, 2015. 67: 11. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25092537

233. Malik, M., et al. Proarrhythmic safety of repeat doses of mirabegron in healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-, and active-controlled thorough QT study. Clin Pharmacol Ther, 2012. 92: 696. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23149929

234. Martin, N., et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled study to assess the ocular safety of mirabegron in normotensive IOP research subjects. Eur Urol Suppl, 2014. 13: e686. http://www.eusupplements.europeanurology.com/article/S1569-9056(12)60683-6/fulltext

235. Wagg, A., et al. Persistence and adherence with the new beta-3 receptor agonist, mirabegron, versus antimuscarinics in overactive bladder: Early experience in Canada. Can Urol Assoc J, 2015. 9: 343. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26644809

236. Nitti, V.W., et al. Urodynamics and safety of the beta(3)-adrenoceptor agonist mirabegron in males with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. J Urol, 2013. 190: 1320. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23727415

237. Kelleher, C., et al. A post-HOC analysis of pooled data from 3 randomised phase 3 trials of mirabegron in patients with overactive bladder (OAB): Correlations between objective and subjective outcome measures. . Int Urogynecol J nPelvic Floor Dysfunct, 2013. 24: S119. [No abstract available].

238. MacDiarmid, S., et al. Mirabegron as Add-On Treatment to Solifenacin in Patients with Incontinent Overactive Bladder and an Inadequate Response to Solifenacin Monotherapy. J Urol, 2016. 196: 809. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27063854

239. DuBeau, C.E., et al. Incontinence in the frail elderly: report from the 4th International Consultation on Incontinence. Neurourol Urodyn, 2010. 29: 165. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20025027

240. Fink, H.A., et al. Treatment interventions in nursing home residents with urinary incontinence: a systematic review of randomized trials. Mayo Clin Proc, 2008. 83: 1332. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19046552

241. Ancelin, M.L., et al. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. BMJ, 2006. 332: 455. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16452102

242. Tannenbaum, C., et al. A systematic review of amnestic and non-amnestic mild cognitive impairment induced by anticholinergic, antihistamine, GABAergic and opioid drugs. Drugs Aging, 2012. 29: 639. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22812538

243. Gray, S.L., et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. JAMA Intern Med, 2015. 175: 401. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2562143484
URINARY INCONTINENCE IN ADULTS - LIMITED UPDATE MARCH 2018

244. Risacher, S.L., et al. Association between anticholinergic medication use and cognition, brain metabolism, and brain atrophy in cognitively normal older adults. JAMA Neurol, 2016. 73: 721. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27088965

245. Kessler, T.M., et al. Adverse event assessment of antimuscarinics for treating overactive bladder: a network meta-analytic approach. PLoS One, 2011. 6: e16718. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21373193

246. Paquette, A., et al. Systematic review and meta-analysis: do clinical trials testing antimuscarinic agents for overactive bladder adequately measure central nervous system adverse events? J Am Geriatr Soc, 2011. 59: 1332. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21718264

247. Kay, G., et al. Differential effects of the antimuscarinic agents darifenacin and oxybutynin ER on memory in older subjects. Eur Urol, 2006. 50: 317. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16687205

248. Isik, A.T., et al. Trospium and cognition in patients with late onset Alzheimer disease. J Nutr Health Aging, 2009. 13: 672. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19657549

249. Lackner, T.E., et al. Randomized, placebo-controlled trial of the cognitive effect, safety, and tolerability of oral extended-release oxybutynin in cognitively impaired nursing home residents with urge urinary incontinence. J Am Geriatr Soc, 2008. 56: 862. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18410326

250. Lackner, T.E., et al. Efficacy of oral extended-release oxybutynin in cognitively impaired older nursing home residents with urge urinary incontinence: a randomized placebo-controlled trial. J Am Med Dir Assoc, 2011. 12: 639. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21450183

251. Minassian, V.A., et al. Randomized trial of oxybutynin extended versus immediate release for women aged 65 and older with overactive bladder: lessons learned from conducting a trial. J Obstet Gynaecol Can, 2007. 29: 726. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17825137

252. Wagg, A., et al. Randomised, multicentre, placebo-controlled, double-blind crossover study investigating the effect of solifenacin and oxybutynin in elderly people with mild cognitive impairment: the SENIOR study. Eur Urol, 2013. 64: 74. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23332882

253. Wesnes, K.A., et al. Exploratory pilot study assessing the risk of cognitive impairment or sedation in the elderly following single doses of solifenacin 10 mg. Expert Opin Drug Saf, 2009. 8: 615.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19747069

254. Sink, K.M., et al. Dual use of bladder anticholinergics and cholinesterase inhibitors: long-term functional and cognitive outcomes. J Am Geriatr Soc, 2008. 56: 847.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18384584

255. Wagg, A., et al. Efficacy and tolerability of solifenacin in elderly subjects with overactive bladder syndrome: a pooled analysis. Am J Geriatr Pharmacother, 2006. 4: 14.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16730617

256. Zinner, N., et al. Impact of solifenacin on quality of life, medical care use, work productivity, and health utility in the elderly: an exploratory subgroup analysis. Am J Geriatr Pharmacother, 2009. 7: 373.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20129258

257. Herschorn, S., et al. Tolerability of solifenacin and oxybutynin immediate release in older (> 65 years) and younger (</= 65 years) patients with overactive bladder: sub-analysis from a Canadian, randomized, double-blind study. Curr Med Res Opin, 2011. 27: 375.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21175373

258. Drutz, H.P., et al. Clinical efficacy and safety of tolterodine compared to oxybutynin and placebo in patients with overactive bladder. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 1999. 10: 283.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10543335

259. Michel, M.C., et al. Does gender or age affect the efficacy and safety of tolterodine? J Urol, 2002. 168: 1027.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12187215

260. Millard, R., et al. Clinical efficacy and safety of tolterodine compared to placebo in detrusor overactivity. J Urol, 1999. 161: 1551.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10210394

261. Zinner, N.R., et al. Efficacy, safety, and tolerability of extended-release once-daily tolterodine treatment for overactive bladder in older versus younger patients. J Am Geriatr Soc, 2002. 50: 799.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12028164
URINARY INCONTINENCE IN ADULTS - LIMITED UPDATE MARCH 2018 85

262. Jumadilova, Z., et al. Retrospective evaluation of outcomes in patients with overactive bladder receiving tolterodine versus oxybutynin. Am J Health Syst Pharm, 2006. 63: 2357.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17106009

263. Chapple, C., et al. Darifenacin treatment of patients >or= 65 years with overactive bladder: results of a randomized, controlled, 12-week trial. Curr Med Res Opin, 2007. 23: 2347.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17706004

264. Lipton, R.B., et al. Assessment of cognitive function of the elderly population: effects of darifenacin. J Urol, 2005. 173: 493.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15643227

265. Pietzko, A., et al. Influences of trospium chloride and oxybutynin on quantitative EEG in healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol, 1994. 47: 337.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7875185

266. Todorova, A., et al. Effects of tolterodine, trospium chloride, and oxybutynin on the central nervous system. J Clin Pharmacol, 2001. 41: 636.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11402632

267. Staskin, D.R., et al. Trospium chloride once-daily extended release is effective and well tolerated for the treatment of overactive bladder syndrome: an integrated analysis of two randomised, phase III trials. Int J Clin Pract, 2009. 63: 1715.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19930332

268. Sand, P.K., et al. Trospium chloride once-daily extended release is efficacious and tolerated in elderly subjects (aged >/= 75 years) with overactive bladder syndrome. BJU Int, 2011. 107: 612.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20707790

269. Kraus, S.R., et al. Efficacy and tolerability of fesoterodine in older and younger subjects with overactive bladder. Urology, 2010. 76: 1350.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20974482

270. Dubeau, C.E., et al. Effect of fesoterodine in vulnerable elderly subjects with urgency incontinence: a double-blind, placebo controlled trial. J Urol, 2014. 191: 395.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23973522

271. Mariappan, P., et al. Duloxetine, a serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor (SNRI) for the treatment of stress urinary incontinence: a systematic review. Eur Urol, 2007. 51: 67.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17014950

272. Li, J., et al. The role of duloxetine in stress urinary incontinence: a systematic review and metaanalysis. Int Urol Nephrol, 2013. 45: 679.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23504618

273. Wagg, A., et al. Review of the efficacy and safety of fesoterodine for treating overactive bladder and urgency urinary incontinence in elderly patients. Drugs Aging, 2015. 32: 103.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25673122

274. Wagg, A., et al. Review of cognitive impairment with antimuscarinic agents in elderly patients with overactive bladder. Int J Clin Pract, 2010. 64: 1279.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20529135

275. Wagg, A., et al. Long-term safety, tolerability and efficacy of flexible-dose fesoterodine in elderly patients with overactive bladder: open-label extension of the SOFIA trial. Neurourol Urodyn, 2014. 33: 106.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23460503

276. Karakoyunlu, N., et al. A comparison of standard PCNL and staged retrograde FURS in pelvis stones over 2 cm in diameter: a prospective randomized study. Urolithiasis, 2015. 43: 283.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25838180

277. Boustani, M., et al. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. Aging Health, 2008. 4: 311.
https://www.futuremedicine.com/doi/abs/10.2217/1745509x.4.3.311

278. Cai, X., et al. Long-term anticholinergic use and the aging brain. Alzheimers Dement, 2013. 9: 377.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23183138

279. Campbell, N., et al. The cognitive impact of anticholinergics: a clinical review. Clin Interv Aging, 2009. 4: 225.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19554093

280. Carriere, I., et al. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. Arch Intern Med, 2009. 169: 1317.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1963603486
URINARY INCONTINENCE IN ADULTS - LIMITED UPDATE MARCH 2018

281. Fox, C., et al. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research council cognitive function and ageing study. J Am Geriatr Soc, 2011. 59: 1477.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21707557

282. Ghoniem, G.M., et al. A randomized controlled trial of duloxetine alone, pelvic floor muscle training alone, combined treatment and no active treatment in women with stress urinary incontinence. J Urol, 2005. 173: 1647.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15821528

283. Bump, R.C., et al. Long-term efficacy of duloxetine in women with stress urinary incontinence. BJU Int, 2008. 102: 214. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18422764

284. Vella, M., et al. Duloxetine 1 year on: the long-term outcome of a cohort of women prescribed duloxetine. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2008. 19: 961. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18231697

285. Cody, J.D., et al. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 10: CD001405. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23076892

286. Lyytinen, H., et al. Breast cancer risk in postmenopausal women using estrogen-only therapy. Obstet Gynecol, 2006. 108: 1354. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17138766

287. Yumru, A.E., et al. The use of local 17beta-oestradiol treatment for improving vaginal symptoms associated with post-menopausal oestrogen deficiency. J Int Med Res, 2009. 37: 198. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19215691

288. Robinson, D., et al. Estrogens and the lower urinary tract. Neurourol Urodyn, 2011. 30: 754. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21661025

289. Mettler, L., et al. Long-term treatment of atrophic vaginitis with low-dose oestradiol vaginal tablets. Maturitas, 1991. 14: 23. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1791769

290. Weber, M.A., et al. Local Oestrogen for Pelvic Floor Disorders: A Systematic Review. PLoS One, 2015. 10: e0136265. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26383760

291. Castellani, D., et al. Low-Dose Intravaginal Estriol and Pelvic Floor Rehabilitation in Post- Menopausal Stress Urinary Incontinence. Urol Int, 2015. 95: 417. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26043913

292. Grady, D., et al. Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. Obstet Gynecol, 2001. 97: 116. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16260510

293. Hendrix, S.L., et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. JAMA, 2005. 293: 935. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15728164

294. Rossouw, J.E., et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA, 2002. 288: 321. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12117397

295. Steinauer, J.E., et al. Postmenopausal hormone therapy: does it cause incontinence? Obstet Gynecol, 2005. 106: 940. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16260510

296. Goldstein, S.R., et al. Incidence of urinary incontinence in postmenopausal women treated with raloxifene or estrogen. Menopause, 2005. 12: 160. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15772563

297. Molander, U., et al. Effect of oral oestriol on vaginal flora and cytology and urogenital symptoms in the post-menopause. Maturitas, 1990. 12: 113. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2255263

298. Samsioe, G., et al. Occurrence, nature and treatment of urinary incontinence in a 70-year-old female population. Maturitas, 1985. 7: 335. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3908884

299. Wang, C.J., et al. Low dose oral desmopressin for nocturnal polyuria in patients with benign prostatic hyperplasia: a double-blind, placebo controlled, randomized study. J Urol, 2011. 185: 219. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21074790
URINARY INCONTINENCE IN ADULTS - LIMITED UPDATE MARCH 2018 87

300. Robinson, D., et al. Antidiuresis: a new concept in managing female daytime urinary incontinence. BJU Int, 2004. 93: 996. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15142150

301. Khullar, V., et al. Treatment of urge-predominant mixed urinary incontinence with tolterodine extended release: a randomized, placebo-controlled trial. Urology, 2004. 64: 269. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15302476

302. Kreder, K.J., Jr., et al. Tolterodine is equally effective in patients with mixed incontinence and those with urge incontinence alone. BJU Int, 2003. 92: 418. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12930432

303. Kelleher, C., et al. Solifenacin: as effective in mixed urinary incontinence as in urge urinary incontinence. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2006. 17: 382. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16283422

304. Staskin, D.R., et al. Short- and long-term efficacy of solifenacin treatment in patients with symptoms of mixed urinary incontinence. BJU Int, 2006. 97: 1256. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16686722

305. Bent, A.E., et al. Duloxetine compared with placebo for the treatment of women with mixed urinary incontinence. Neurourol Urodyn, 2008. 27: 212. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17580357

306. Bump, R.C., et al. Mixed urinary incontinence symptoms: urodynamic findings, incontinence severity, and treatment response. Obstet Gynecol, 2003. 102: 76. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12850610

307. Morling, J.R., et al. Adverse events after first, single, mesh and non-mesh surgical procedures for stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse in Scotland, 1997-2016: a population-based cohort study. Lancet, 2017. 389: 629. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28010993

308. Lapitan, M.C., et al. Open retropubic colposuspension for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev, 2016. 2: CD002912. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821297

309. Brubaker, L., et al. 5-year continence rates, satisfaction and adverse events of burch urethropexy and fascial sling surgery for urinary incontinence. J Urol, 2012. 187: 1324. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22341290

310. Ford, A.A., et al. Mid-urethral sling operations for stress urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev, 2015: CD006375. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28756647

311. Kenton, K., et al. 5-year longitudinal followup after retropubic and transobturator mid urethral slings. J Urol, 2015. 193: 203. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25158274

312. Albo, M.E., et al. Treatment success of retropubic and transobturator mid urethral slings at 24 months. J Urol, 2012. 188: 2281. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17437826

313. Lier, D., et al. Surgical treatment of stress urinary incontinence-trans-obturator tape compared with tension-free vaginal tape-5-year follow up: an economic evaluation. BJOG, 2017. 124: 1431. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27506185

314. Khan, Z.A., et al. Long-term follow-up of a multicentre randomised controlled trial comparing tension-free vaginal tape, xenograft and autologous fascial slings for the treatment of stress urinary incontinence in women. BJU Int, 2015. 115: 968. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24961647

315. Zhang, Z., et al. Retropubic tension-free vaginal tape and inside-out transobturator tape: a longterm randomized trial. Int Urogynecol J, 2016. 27: 103.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26264474

316. Brennand, E.A., et al. Twelve-month outcomes following midurethral sling procedures for stress incontinence: impact of obesity. BJOG, 2015. 122: 1705.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25316484

317. Brennand, E.A., et al. Five years after midurethral sling surgery for stress incontinence: obesity continues to have an impact on outcomes. Int Urogynecol J, 2017. 28: 621.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27686569

318. Moore, R.D., et al. Two-year evaluation of the MiniArc in obese versus non-obese patients for treatment of stress urinary incontinence. Int J Urol, 2013. 20: 434.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2298917488
URINARY INCONTINENCE IN ADULTS - LIMITED UPDATE MARCH 2018

319. Karmakar, D., et al. Long-term outcomes of transobturator tapes in women with stress urinary incontinence: E-TOT randomised controlled trial. BJOG, 2017. 124: 973.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28094468

320. Serati, M., et al. Tension-free Vaginal Tape-Obturator for Treatment of Pure Urodynamic Stress Urinary Incontinence: Efficacy and Adverse Effects at 10-year Follow-up. Eur Urol, 2017. 71: 674.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27597239

321. Nilsson, C.G., et al. Seventeen years' follow-up of the tension-free vaginal tape procedure for female stress urinary incontinence. Int Urogynecol J, 2013. 24: 1265.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23563892

322. Svenningsen, R., et al. Long-term follow-up of the retropubic tension-free vaginal tape procedure. Int Urogynecol J, 2013. 24: 1271.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23417313

323. Fusco, F., et al. Updated Systematic Review and Meta-analysis of the Comparative Data on Colposuspensions, Pubovaginal Slings, and Midurethral Tapes in the Surgical Treatment of Female Stress Urinary Incontinence. Eur Urol, 2017. 72: 567.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28479203

324. Cheung, R.Y., et al. Inside-out versus outside-in transobturator tension-free vaginal tape: a 5-year prospective comparative study. Int J Urol, 2014. 21: 74.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23675961

325. Abdel-Fattah, M., et al. Long-term outcomes for transobturator tension-free vaginal tapes in women with urodynamic mixed urinary incontinence. Neurourol Urodyn, 2017. 36: 902.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28028822

326. Mostafa, A., et al. Single-incision mini-slings versus standard midurethral slings in surgical management of female stress urinary incontinence: an updated systematic review and metaanalysis of effectiveness and complications. Eur Urol, 2014. 65: 402.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24055431

327. Zhang, P., et al. Meta-analysis of female stress urinary incontinence treatments with adjustable single-incision mini-slings and transobturator tension-free vaginal tape surgeries. BMC Urol, 2015. 15: 64.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26148987

328. Ogah, J., et al. Minimally invasive synthetic suburethral sling operations for stress urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev, 2009: CD006375.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821363

329. Groutz, A., et al. The safety and efficacy of the "inside-out" trans-obturator TVT in elderly versus younger stress-incontinent women: a prospective study of 353 consecutive patients. Neurourol Urodyn, 2011. 30: 380.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20665549

330. Alwaal, A., et al. Female sexual function following mid-urethral slings for the treatment of stress urinary incontinence. Int J Impot Res, 2016. 28: 121.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27146350

331. Fan, Y., et al. Incontinence-specific quality of life measures used in trials of sling procedures for female stress urinary incontinence: a meta-analysis. Int Urol Nephrol, 2015. 47: 1277.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26093584

332. Rechberger, T., et al. The clinical effectiveness of retropubic (IVS-02) and transobturator (IVS-04) midurethral slings: randomized trial. Eur Urol, 2009. 56: 24.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19285788

333. Barber, M.D., et al. Risk factors associated with failure 1 year after retropubic or transobturator midurethral slings. Am J Obstet Gynecol, 2008. 199: 666 e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19084098

334. Richter, H.E., et al. Predictors of treatment failure 24 months after surgery for stress urinary incontinence. J Urol, 2008. 179: 1024.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18206917

335. Campeau, L., et al. A multicenter, prospective, randomized clinical trial comparing tension-free vaginal tape surgery and no treatment for the management of stress urinary incontinence in elderly women. Neurourol Urodyn, 2007. 26: 990.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17638307

336. Serati, M., et al. Transobturator vaginal tape for the treatment of stress urinary incontinence in elderly women without concomitant pelvic organ prolapse: is it effective and safe? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2013. 166: 107.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23164504
URINARY INCONTINENCE IN ADULTS - LIMITED UPDATE MARCH 2018 89

337. Franzen, K., et al. Surgery for urinary incontinence in women 65 years and older: a systematic review. Int Urogynecol J, 2015. 26: 1095.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25477140

338. Dean, N.M., et al. Laparoscopic colposuspension for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev, 2006: CD002239.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16855989

339. Glazener, C.M., et al. Anterior vaginal repair for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev, 2001: CD001755.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11279728

340. Lapitan, M.C., et al. Open retropubic colposuspension for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev, 2009: CD002912.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821297

341. Foss Hansen, M., et al. Reoperation for urinary incontinence: a nationwide cohort study, 1998-2007. Am J Obstet Gynecol, 2016. 214: 263.e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26344752

342. Jonsson Funk, M., et al. Long-term outcomes after stress urinary incontinence surgery. Obstet Gynecol, 2012. 120: 83.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22914395

343. Rehman, H., et al. Traditional suburethral sling operations for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev, 2011: CD001754.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21249648

344. Rehman, H., et al. Traditional suburethral sling operations for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev, 2017. 7: CD001754.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28743177

345. Gumus, II, et al. Laparoscopic single-port Burch colposuspension with an extraperitoneal approach and standard instruments for stress urinary incontinence: early results from a series of 15 patients. Minim Invasive Ther Allied Technol, 2013. 22: 116.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22909022

346. Kirchin, V., et al. Urethral injection therapy for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev, 2012: CD003881.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22336797

347. Davis, N.F., et al. Injectable biomaterials for the treatment of stress urinary incontinence: their potential and pitfalls as urethral bulking agents. Int Urogynecol J, 2013. 24: 913.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23224022

348. Ghoniem, G.M., et al. A systematic review and meta-analysis of Macroplastique for treating female stress urinary incontinence. Int Urogynecol J, 2013. 24: 27.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15821528

349. Kasi, A.D., et al. Polyacrylamide hydrogel (Bulkamid(R)) for stress urinary incontinence in women: a systematic review of the literature. Int Urogynecol J, 2016. 27: 367.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26209952

350. Siddiqui, Z.A., et al. Intraurethral bulking agents for the management of female stress urinary incontinence: a systematic review. Int Urogynecol J, 2017.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28220200

351. Matsuoka, P.K., et al. The efficacy and safety of urethral injection therapy for urinary incontinence in women: a systematic review. Clinics (Sao Paulo), 2016. 71: 94.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26934239

352. Lee, P.E., et al. Periurethral autologous fat injection as treatment for female stress urinary incontinence: a randomized double-blind controlled trial. J Urol, 2001. 165: 153.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11125386

353. Zhao, Y., et al., Bulking agents - An analysis of 500 cases and review of the literature. Clin Exp Obstet Gynecol, 2016. 43: 666. [No abstract available].

354. Hegde, A., et al. Three-dimensional endovaginal ultrasound examination following injection of Macroplastique for stress urinary incontinence: outcomes based on location and periurethral distribution of the bulking agent. Int Urogynecol J, 2013. 24: 1151.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23229417

355. Krhut, J., et al. Treatment of stress urinary incontinence using polyacrylamide hydrogel in women after radiotherapy: 1-year follow-up. Int Urogynecol J, 2016. 27: 301.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2634281290
URINARY INCONTINENCE IN ADULTS - LIMITED UPDATE MARCH 2018

356. Carr, L.K., et al. Autologous muscle derived cell therapy for stress urinary incontinence: a prospective, dose ranging study. J Urol, 2013. 189: 595.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28220200

357. Maher, C.F., et al. Pubovaginal sling versus transurethral Macroplastique for stress urinary incontinence and intrinsic sphincter deficiency: a prospective randomised controlled trial. BJOG, 2005. 112: 797.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15924540

358. Kuhn, A., et al. Where should bulking agents for female urodynamic stress incontinence be injected? Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2008. 19: 817.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18157642

359. Ashok, K., et al. Recurrent urinary stress incontinence: an overview. J Obstet Gynaecol Res, 2010. 36: 467.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20598022

360. Lovatsis, D., et al. Guidelines for the evaluation and treatment of recurrent urinary incontinence following pelvic floor surgery. J Obstet Gynaecol Can, 2010. 32: 893.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21050525

361. Bakali, E., et al. Treatment of recurrent stress urinary incontinence after failed minimally invasive synthetic suburethral tape surgery in women. Cochrane Database Syst Rev, 2013: CD009407.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23450602

362. Maher, C., et al. Laparoscopic colposuspension or tension-free vaginal tape for recurrent stress urinary incontinence and/or urethral sphincter deficiency-a randomised controlled trial. Neurourol Urodyn., 2004. 23: 433.
https://www.ics.org/Abstracts/Publish/42/000025.pdf

363. Abdel-Fattah, M., et al. Evaluation of transobturator tension-free vaginal tapes in management of women with recurrent stress urinary incontinence. Urology, 2011. 77: 1070.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21414653

364. Richter, H.E., et al. . Baseline predictors of one year treatment failure of retropubic and transobturator midurethral sling procedures for stress urinary incontinence. Female Pelvic Med Reconstr Surg 2010. 16: S62. [No abstract available].

365. Amaye-Obu, F.A., et al. Surgical management of recurrent stress urinary incontinence: A 12-year experience. Am J Obstet Gynecol, 1999. 181: 1296.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10601904

366. Rardin, C.R., et al. Tension-free vaginal tape: outcomes among women with primary versus recurrent stress urinary incontinence. Obstet Gynecol, 2002. 100: 893.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12423849

367. Rezapour, M., et al. Tension-Free vaginal tape (TVT) in women with mixed urinary incontinence--a long-term follow-up. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2001. 12 Suppl 2: S15.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11450974

368. Lee, K.S., et al. Outcomes following repeat mid urethral synthetic sling after failure of the initial sling procedure: rediscovery of the tension-free vaginal tape procedure. J Urol, 2007. 178: 1370.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17706716

369. Stav, K., et al. Repeat synthetic mid urethral sling procedure for women with recurrent stress urinary incontinence. J Urol, 2010. 183: 241.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19913831

370. Jarvis, G.J. Surgery for genuine stress incontinence. Br J Obstet Gynaecol, 1994. 101: 371.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8018606

371. Agur, W., et al. Surgical treatment of recurrent stress urinary incontinence in women: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Eur Urol, 2013. 64: 323.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23680414

372. Meyer, F., et al. Repeat mid-urethral sling for recurrent female stress urinary incontinence. Int Urogynecol J, 2013. 24: 817.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22976532

373. Shaikh, S., et al. Mechanical devices for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev, 2006: CD001756.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16855977

374. Chung, E., et al. 25-year experience in the outcome of artificial urinary sphincter in the treatment of female urinary incontinence. BJU Int, 2010. 106: 1664.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20500509
URINARY INCONTINENCE IN ADULTS - LIMITED UPDATE MARCH 2018 91

375. Costa, P., et al. The use of an artificial urinary sphincter in women with type III incontinence and a negative Marshall test. J Urol, 2001. 165: 1172.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11257664

376. Heitz, M., et al. [Therapy of female urinary incontinence with the AMS 800 artificial sphincter. Indications, outcome, complications and risk factors]. Urologe A, 1997. 36: 426.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9424794

377. Vayleux, B., et al. Female urinary incontinence and artificial urinary sphincter: study of efficacy and risk factors for failure and complications. Eur Urol, 2011. 59: 1048.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21420781

378. Alonso Rodriguez, D., et al. Four years experience with the flowsecure artificial urinary sphincter. Problems and solutions. Neurourol Urodyn 2011. 30: #250.
https://www.ics.org/Abstracts/Publish/106/000250.pdf

379. Mandron, E., et al. Laparoscopic artificial urinary sphincter implantation for female genuine stress urinary incontinence: technique and 4-year experience in 25 patients. BJU Int, 2010. 106: 1194.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20132197

380. Roupret, M., et al. Laparoscopic approach for artificial urinary sphincter implantation in women with intrinsic sphincter deficiency incontinence: a single-centre preliminary experience. Eur Urol, 2010. 57: 499.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19346059

381. Aboseif, S.R., et al. The adjustable continence therapy system for recurrent female stress urinary incontinence: 1-year results of the North America Clinical Study Group. J Urol, 2009. 181: 2187.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19296967

382. Aboseif, S.R., et al. Treatment of moderate to severe female stress urinary incontinence with the adjustable continence therapy (ACT) device after failed surgical repair. World J Urol, 2011. 29: 249.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20959993

383. Kocjancic, E., et al. Adjustable continence therapy for severe intrinsic sphincter deficiency and recurrent female stress urinary incontinence: long-term experience. J Urol, 2010. 184: 1017.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18761534

384. Wachter, J., et al. Adjustable continence therapy for female urinary incontinence: a minimally invasive option for difficult cases. Urol Int, 2008. 81: 160.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18758213

385. Maher, C., et al. Surgical management of pelvic organ prolapse in women. Cochrane Database Syst Rev, 2013: CD004014.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23633316

386. van der Ploeg, J.M., et al. Prolapse surgery with or without stress incontinence surgery for pelvic organ prolapse: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. BJOG, 2014. 121: 537.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24382099

387. Borstad, E., et al. Surgical strategies for women with pelvic organ prolapse and urinary stress incontinence. Int Urogynecol J, 2010. 21: 179.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19940978

388. Costantini, E., et al. Pelvic organ prolapse repair with and without prophylactic concomitant Burch colposuspension in continent women: a randomized, controlled trial with 8-year followup. J Urol, 2011. 185: 2236.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21497843

389. van der Ploeg, J.M., et al. Transvaginal prolapse repair with or without the addition of a midurethral sling in women with genital prolapse and stress urinary incontinence: a randomised trial. BJOG, 2015. 122: 1022.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25754458

390. van der Ploeg, J.M., et al. Vaginal prolapse repair with or without a midurethral sling in women with genital prolapse and occult stress urinary incontinence: a randomized trial. Int Urogynecol J, 2016. 27: 1029.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26740197

391. Costantini, E., et al. Urgency, detrusor overactivity and posterior vault prolapse in women who underwent pelvic organ prolapse repair. Urol Int, 2013. 90: 168.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23327990

392. Kummeling, M.T., et al. Sequential urodynamic assessment before and after laparoscopic sacrocolpopexy. Acta Obstet Gynecol Scand, 2013. 92: 172.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2315760692
URINARY INCONTINENCE IN ADULTS - LIMITED UPDATE MARCH 2018

393. Lee, D.M., et al. A predictive factor in overactive bladder symptoms improvement after combined anterior vaginal wall prolapse repair: a pilot study. Korean J Urol, 2012. 53: 405.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22741049

394. Visco, A.G., et al. The role of preoperative urodynamic testing in stress-continent women undergoing sacrocolpopexy: the Colpopexy and Urinary Reduction Efforts (CARE) randomized surgical trial. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2008. 19: 607.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18185903

395. Duecy, E.E., et al. Urodynamic prediction of occult stress urinary incontinence before vaginal surgery for advanced pelvic organ prolapse: evaluation of postoperative outcomes. Female Pelvic Med Reconstr Surg, 2010. 16: 215.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22453344

396. Chughtai, B., et al. Ambulatory pessary trial unmasks occult stress urinary incontinence. Obstet Gynecol Int, 2012. 2012: 392027.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21949665

397. Blander, D.S., et al. Endoluminal magnetic resonance imaging in the evaluation of urethral diverticula in women. Urology, 2001. 57: 660.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11306374

398. Pathi, S.D., et al. Utility of clinical parameters, cystourethroscopy, and magnetic resonance imaging in the preoperative diagnosis of urethral diverticula. Int Urogynecol J, 2013. 24: 319.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22707007

399. Dwarkasing, R.S., et al. MRI evaluation of urethral diverticula and differential diagnosis in symptomatic women. AJR Am J Roentgenol, 2011. 197: 676.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21862811

400. Chung, D.E., et al. Urethral diverticula in women: discrepancies between magnetic resonance imaging and surgical findings. J Urol, 2010. 183: 2265.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20400161

401. Han, D.H., et al. Outcomes of surgery of female urethral diverticula classified using magnetic resonance imaging. Eur Urol, 2007. 51: 1664.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17335961

402. Ingber, M.S., et al. Surgically corrected urethral diverticula: long-term voiding dysfunction and reoperation rates. Urology, 2011. 77: 65.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20800882

403. Lee, U.J., et al. Rate of de novo stress urinary incontinence after urethal diverticulum repair. Urology, 2008. 71: 849.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18355904

404. Ljungqvist, L., et al. Female urethral diverticulum: 26-year followup of a large series. J Urol, 2007. 177: 219.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17162049

405. Migliari, R., et al. Recurrent pseudodiverticula of female urethra: five-year experience. Urology, 2009. 73: 1218.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19375782

406. Stav, K., et al. Urinary symptoms before and after female urethral diverticulectomy--can we predict de novo stress urinary incontinence? J Urol, 2008. 180: 2088.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18804229

407. Thomas, A.A., et al. Urethral diverticula in 90 female patients: a study with emphasis on neoplastic alterations. J Urol, 2008. 180: 2463.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18930487

408. Cornu, J.N., et al. Duloxetine for mild to moderate postprostatectomy incontinence: preliminary results of a randomised, placebo-controlled trial. Eur Urol, 2011. 59: 148.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21030144

409. Filocamo, M.T., et al. Pharmacologic treatment in postprostatectomy stress urinary incontinence. Eur Urol, 2007. 51: 1559.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16942833

410. Alan, C., et al. Efficacy of Duloxetine in the Early Management of Urinary Continence after Radical Prostatectomy. Curr Urol, 2015. 8: 43.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26195963

411. Imamoglu, M.A., et al. The comparison of artificial urinary sphincter implantation and endourethral macroplastique injection for the treatment of postprostatectomy incontinence. Eur Urol, 2005. 47: 209.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15661416
URINARY INCONTINENCE IN ADULTS - LIMITED UPDATE MARCH 2018 93

412. Secin, F.P., et al. [Limited efficacy of permanent injectable agents in the treatment of stress urinary incontinence after radical prostatectomy]. Arch Esp Urol, 2005. 58: 431.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16078785

413. Mantovani, F., et al. VID-2.02: Bulkamide hydrogel: limits of a new bulking agent in the mini-invasive therapy of incontinence after prostatectomy. Urology. 76: S50.
https://www.researchgate.net/publication/241078170_VID-202_Bulkamide_hydrogel_limits_of_a_

414. new_bulking_agent_in_the_mini-invasive_therapy_of_incontinence_after_prostatectomy 414. Werther, M., et al. Stress urinary incontinence after radical prostatectomy: long term effects of endoscopic injection with dextranomer/hylauronic acid copolymer. Neurourol Urodyn, 2009. 8.
https://www.ics.org/Abstracts/Publish/47/000643.pdf

415. Silva, L.A., et al. Surgery for stress urinary incontinence due to presumed sphincter deficiency after prostate surgery. Cochrane Database Syst Rev, 2011: CD008306.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21491408

416. Zeif, H.-J., et al. The male sling for post-radical prostatectomy urinary incontinence: urethral compression versus urethral relocation or what is next? British Journal of Medical and Surgical Urology, 2010. 3: 134.
http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1875974210000248

417. Cornel, E.B., et al. Can advance transobturator sling suspension cure male urinary postoperative stress incontinence? J Urol, 2010. 183: 1459.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20172561

418. Abrams, P., et al. Fourth International Consultation on Incontinence Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence. Neurourol Urodyn, 2010. 29: 213.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20025020

419. Bauer, R.M., et al. Contemporary management of postprostatectomy incontinence. Eur Urol, 2011. 59: 985.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21458914

420. Herschorn, S., et al. Surgical treatment of stress incontinence in men. Neurourol Urodyn, 2010. 29: 179.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20025026

421. Bauer, R.M., et al. Results of the AdVance transobturator male sling after radical prostatectomy and adjuvant radiotherapy. Urology, 2011. 77: 474.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21167563

422. Bauer, R.M., et al. Mid-term results for the retroluminar transobturator sling suspension for stress urinary incontinence after prostatectomy. BJU Int, 2011. 108: 94.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20883489

423. Cornu, J.N., et al. Mid-term evaluation of the transobturator male sling for post-prostatectomy incontinence: focus on prognostic factors. BJU Int, 2011. 108: 236.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20955265

424. Gill, B.C., et al. Patient perceived effectiveness of a new male sling as treatment for postprostatectomy incontinence. J Urol, 2010. 183: 247.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19913826

425. Rehder, P., et al. The 1 year outcome of the transobturator retroluminal repositioning sling in the treatment of male stress urinary incontinence. BJU Int, 2010. 106: 1668.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20518761

426. Cestari, A., et al. Retropubic Intracorporeal Placement of a Suburethral Autologous Sling During Robot-Assisted Radical Prostatectomy to Improve Early Urinary Continence Recovery: Preliminary Data. J Endourol, 2015. 29: 1379.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26131781

427. Kojima, Y., et al. Bladder neck sling suspension during robot-assisted radical prostatectomy to improve early return of urinary continence: a comparative analysis. Urology, 2014. 83: 632.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24387929

428. Cestari, A., et al. Simple vs six-branches autologous suburethral sling during robot-assisted radical prostatectomy to improve early urinary continence recovery: prospective randomized study. J Robot Surg, 2017.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28078523

429. Nguyen, H.G., et al. A Randomized Study of Intraoperative Autologous Retropubic Urethral Sling on Urinary Control after Robotic Assisted Radical Prostatectomy. J Urol, 2017. 197: 369.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2769344794
URINARY INCONTINENCE IN ADULTS - LIMITED UPDATE MARCH 2018

430. Kim, J. Long term follow-up of readjustable urethral sling procedure (Remeex System) for male stress urinary incontinence. Neurourol Urodyn, 2011. 30: #209.
https://www.researchgate.net/publication/295670618_long_term_follow-up_of_readjustable_

431. urethral_sling_procedure_remeex_system_r_for_male_stress_urinary_incontinence 431. Bochove-Overgaauw, D.M., et al. An adjustable sling for the treatment of all degrees of male stress urinary incontinence: retrospective evaluation of efficacy and complications after a minimal followup of 14 months. J Urol, 2011. 185: 1363.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21334683

432. Hubner, W.A., et al. Adjustable bulbourethral male sling: experience after 101 cases of moderate-tosevere male stress urinary incontinence. BJU Int, 2011. 107: 777.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20964801

433. Dalpiaz, O., et al. Mid-term complications after placement of the male adjustable suburethral sling: a single center experience. J Urol, 2011. 186: 604.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21684559

434. Hoda, M.R., et al. Early results of a European multicentre experience with a new self-anchoring adjustable transobturator system for treatment of stress urinary incontinence in men. BJU Int, 2013. 111: 296.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23186285

435. Seweryn, J., et al. Initial experience and results with a new adjustable transobturator male system for the treatment of stress urinary incontinence. J Urol, 2012. 187: 956.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22264469

436. Van der Aa, F., et al. The artificial urinary sphincter after a quarter of a century: a critical systematic review of its use in male non-neurogenic incontinence. Eur Urol, 2013. 63: 681.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23219375

437. Trigo Rocha, F., et al. A prospective study evaluating the efficacy of the artificial sphincter AMS 800 for the treatment of postradical prostatectomy urinary incontinence and the correlation between preoperative urodynamic and surgical outcomes. Urology, 2008. 71: 85.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18242371

438. Lai, H.H., et al. Urodynamic testing in evaluation of postradical prostatectomy incontinence before artificial urinary sphincter implantation. Urology, 2009. 73: 1264.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19371935

439. Aaronson, D.S., et al. Transcorporal artificial urinary sphincter placement for incontinence in highrisk patients after treatment of prostate cancer. Urology, 2008. 72: 825.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18752838

440. Hudak, S.J., et al. Impact of 3.5 cm artificial urinary sphincter cuff on primary and revision surgery for male stress urinary incontinence. J Urol, 2011. 186: 1962.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21944140

441. O'Connor, R.C., et al. Long-term follow-up of single versus double cuff artificial urinary sphincter insertion for the treatment of severe postprostatectomy stress urinary incontinence. Urology, 2008. 71: 90.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18242372

442. Smith, P., et al. 1348 Hypercontinence and cuff erosion after artificial sphincter insertion: A comparisnon of cuff sizes and placement techniques. The Journal of Urology, 2011. 185: e538.
http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534711014170

443. Lentz, A.C., et al. Outcomes following artificial sphincter implantation after prior unsuccessful male sling. J Urol, 2012. 187: 2149.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22503016

444. Roupret, M., et al. Management of stress urinary incontinence following prostate surgery with minimally invasive adjustable continence balloon implants: functional results from a single center prospective study. J Urol, 2011. 186: 198.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21575974

445. Crivellaro, S., et al. Adjustable continence therapy (ProACT) and bone anchored male sling: Comparison of two new treatments of post prostatectomy incontinence. Int J Urol, 2008. 15: 910.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18761534

446. Gilling, P.J., et al. An adjustable continence therapy device for treating incontinence after prostatectomy: a minimum 2-year follow-up. BJU Int, 2008. 102: 1426.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18564132
URINARY INCONTINENCE IN ADULTS - LIMITED UPDATE MARCH 2018 95

447. Gregori, A., et al. Transrectal ultrasound-guided implantation of Adjustable Continence Therapy (ProACT): surgical technique and clinical results after a mean follow-up of 2 years. Eur Urol, 2010. 57: 430.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19942340

448. Hubner, W.A., et al. Treatment of incontinence after prostatectomy using a new minimally invasive device: adjustable continence therapy. BJU Int, 2005. 96: 587.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16104915

449. Martens, F.M., et al. ProACT for stress urinary incontinence after radical prostatectomy. Urol Int, 2009. 82: 394.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19506404

450. Kjaer, L., et al. Adjustable continence balloons: clinical results of a new minimally invasive treatment for male urinary incontinence. Scand J Urol Nephrol, 2012. 46: 196.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22364390

451. Duthie, J.B., et al. Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome. Cochrane Database Syst Rev, 2011: CD005493.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22161392

452. Mangera, A., et al. Contemporary management of lower urinary tract disease with botulinum toxin A: a systematic review of botox (onabotulinumtoxinA) and dysport (abobotulinumtoxinA). Eur Urol, 2011. 60: 784.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21782318

453. Chapple, C., et al. OnabotulinumtoxinA 100 U significantly improves all idiopathic overactive bladder symptoms and quality of life in patients with overactive bladder and urinary incontinence: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Eur Urol, 2013. 64: 249.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23608668

454. Nitti, V.W., et al. OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. J Urol, 2013. 189: 2186.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23246476

455. White, W.M., et al. Short-term efficacy of botulinum toxin a for refractory overactive bladder in the elderly population. J Urol, 2008. 180: 2522.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18930481

456. Nitti, V.W., et al. Durable Efficacy and Safety of Long-Term OnabotulinumtoxinA Treatment in Patients with Overactive Bladder Syndrome: Final Results of a 3.5-Year Study. J Urol, 2016. 196: 791.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27038769

457. Visco, A.G., et al. Anticholinergic therapy vs. onabotulinumtoxina for urgency urinary incontinence. N Engl J Med, 2012. 367: 1803.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23036134

458. Herbison, G.P., et al. Sacral neuromodulation with implanted devices for urinary storage and voiding dysfunction in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2009: CD004202.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19370596

459. Schmidt, R.A., et al. Sacral nerve stimulation for treatment of refractory urinary urge incontinence. Sacral Nerve Stimulation Study Group. J Urol, 1999. 162: 352.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10411037

460. Weil, E.H., et al. Sacral root neuromodulation in the treatment of refractory urinary urge incontinence: a prospective randomized clinical trial. Eur Urol, 2000. 37: 161.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10705194

461. Brazzelli, M., et al. Efficacy and safety of sacral nerve stimulation for urinary urge incontinence: a systematic review. J Urol, 2006. 175: 835.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469561

462. Groen, J., et al. Sacral neuromodulation as treatment for refractory idiopathic urge urinary incontinence: 5-year results of a longitudinal study in 60 women. J Urol, 2011. 186: 954.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21791355

463. van Kerrebroeck, P.E., et al. Results of sacral neuromodulation therapy for urinary voiding dysfunction: outcomes of a prospective, worldwide clinical study. J Urol, 2007. 178: 2029.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17869298

464. Amundsen, C.L., et al. OnabotulinumtoxinA vs Sacral Neuromodulation on Refractory Urgency Urinary Incontinence in Women: A Randomized Clinical Trial. JAMA, 2016. 316: 1366.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2770166196
URINARY INCONTINENCE IN ADULTS - LIMITED UPDATE MARCH 2018

465. Siegel, S., et al. Results of a prospective, randomized, multicenter study evaluating sacral neuromodulation with InterStim therapy compared to standard medical therapy at 6-months in subjects with mild symptoms of overactive bladder. Neurourol Urodyn, 2015. 34: 224.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24415559

466. Groenendijk, P.M., et al. Urodynamic evaluation of sacral neuromodulation for urge urinary incontinence. BJU Int, 2008. 101: 325.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18070199

467. Cody, J.D., et al. Urinary diversion and bladder reconstruction/replacement using intestinal segments for intractable incontinence or following cystectomy. Cochrane Database Syst Rev, 2012: CD003306.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22336788

468. Kockelbergh, R.C., et al. Clam enterocystoplasty in general urological practice. Br J Urol, 1991. 68: 38.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1873689

469. Cohen, A.J., et al. Comparative Outcomes and Perioperative Complications of Robotic Vs Open Cystoplasty and Complex Reconstructions. Urology, 2016. 97: 172.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27443464

470. Awad, S.A., et al. Long-term results and complications of augmentation ileocystoplasty for idiopathic urge incontinence in women. Br J Urol, 1998. 81: 569.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9598629

471. Greenwell, T.J., et al. Augmentation cystoplasty. BJU Int, 2001. 88: 511.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11678743

472. Covert, W.M., et al. The role of mucoregulatory agents after continence-preserving urinary diversion surgery. Am J Health Syst Pharm, 2012. 69: 483.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22382478

473. Padmanabhan, P., et al. Five-year cost analysis of intra-detrusor injection of botulinum toxin type A and augmentation cystoplasty for refractory neurogenic detrusor overactivity. World J Urol, 2011. 29: 51.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21110030

474. Cartwright, P.C., et al. Bladder autoaugmentation: partial detrusor excision to augment the bladder without use of bowel. J Urol, 1989. 142: 1050.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2795729

475. Leng, W.W., et al. Enterocystoplasty or detrusor myectomy? Comparison of indications and outcomes for bladder augmentation. J Urol, 1999. 161: 758.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10022679

476. ter Meulen, P.H., et al. A study on the feasibility of vesicomyotomy in patients with motor urge incontinence. Eur Urol, 1997. 32: 166.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9286647

477. Shirvan, M.K., et al. Tension-Free Vaginal Tape Plus Intradetrusor BOTOX® Injection Versus Tension-Free Vaginal Tape Versus Intradetrusor BOTOX Injection in Equal-Weight Mixed Urinary Incontinence: A Prospective Randomized Study J Gynecol Surg, 2013. 29: 235.
http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/gyn.2012.0134?journalCode=gyn

478. Kuo, H.C. Effect of detrusor function on the therapeutic outcome of a suburethral sling procedure using a polypropylene sling for stress urinary incontinence in women. Scand J Urol Nephrol, 2007. 41: 138.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17454953

479. Colombo, M., et al. The Burch colposuspension for women with and without detrusor overactivity. Br J Obstet Gynaecol, 1996. 103: 255.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8630311

480. Kulseng-Hanssen, S., et al. The tension free vaginal tape operation for women with mixed incontinence: Do preoperative variables predict the outcome? Neurourol Urodyn, 2007. 26: 115.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16894616

481. Kulseng-Hanssen, S., et al. Follow-up of TVT operations in 1,113 women with mixed urinary incontinence at 7 and 38 months. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2008. 19: 391.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17891326

482. Han, J.Y., et al. Effectiveness of retropubic tension-free vaginal tape and transobturator inside-out tape procedures in women with overactive bladder and stress urinary incontinence. Int Neurourol J, 2013. 17: 145.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24143294
URINARY INCONTINENCE IN ADULTS - LIMITED UPDATE MARCH 2018 97

483. Liao, C.H., et al. Increased risk of large post-void residual urine and decreased long-term success rate after intravesical onabotulinumtoxinA injection for refractory idiopathic detrusor overactivity. J Urol, 2013. 189: 1804.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23178902

484. De Ridder, D., et al., Fistula (Committee 18), in: 5th International Consultation on Incontinence, Paris, February 2012, 2013: Paris, France.

485. De Ridder, D., et al., Fistula - Surgical management of obstetric fistula, in: 5th International Consultation on Incontinence, Paris, February 2012, 2013: Paris, France

486. Ostrzenski, A., et al. Bladder injury during laparoscopic surgery. Obstet Gynecol Surv, 1998. 53: 175.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9513988

487. Hadzi-Djokic, J., et al. Vesico-vaginal fistula: report of 220 cases. Int Urol Nephrol, 2009. 41: 299.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18810652

488. Narayanan, P., et al. Fistulas in malignant gynecologic disease: etiology, imaging, and management. Radiographics, 2009. 29: 1073.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19605657

489. Lumen, N., et al. Review of the current management of lower urinary tract injuries by the EAU Trauma Guidelines Panel. Eur Urol, 2015. 67: 925.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25576009

490. Latzko, W. Postoperative vesicovaginal fistulas. The American Journal of Surgery, 1942. 58: 211.
http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002961042900096

491. Wall, L.L. Dr. George Hayward (1791-1863): a forgotten pioneer of reconstructive pelvic surgery. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2005. 16: 330.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15976986

492. Hilton, P., et al. Epidemiological and surgical aspects of urogenital fistulae: a review of 25 years' experience in southeast Nigeria. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 1998. 9: 189.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9795822

493. Shaker, H., et al. Obstetric vesico-vaginal fistula repair: should we trim the fistula edges? A randomized prospective study. Neurourol Urodyn, 2011. 30: 302.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21308748

494. Jovanovic, M., et al. Efficiency of urinary fistulas surgical treatment. Eur Urol Suppl, 2010. 9: S54.
http://www.europeanurology.com/article/S1569-9056(10)61340-1/abstract/

495. Krause, S., et al. Surgery for urologic complications following radiotherapy for gynecologic cancer. Scand J Urol Nephrol, 1987. 21: 115.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3616502

496. Langkilde, N.C., et al. Surgical repair of vesicovaginal fistulae--a ten-year retrospective study. Scand J Urol Nephrol, 1999. 33: 100.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10360449

497. Brandes, S., et al. Diagnosis and management of ureteric injury: an evidence-based analysis. BJU Int, 2004. 94: 277.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15291852

498. Morton, H.C., et al. Urethral injury associated with minimally invasive mid-urethral sling procedures for the treatment of stress urinary incontinence: a case series and systematic literature search. BJOG, 2009. 116: 1120.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19438488

499. Shaw, M.B., et al. The management of bilateral ureteric injury following radical hysterectomy. Adv Urol, 2008: 524919.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18604294

500. Narang, V., et al. Ureteroscopy: savior to the gynecologist? Ureteroscopic management of post laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy ureterovaginal fistulas. J Minim Invasive Gynecol, 2007. 14: 345.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17478367

501. Abou-El-Ghar, M.E., et al. Radiological diagnosis of vesicouterine fistula: role of magnetic resonance imaging. J Magn Reson Imaging, 2012. 36: 438.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22535687

502. Quiroz, L.H., et al. Three-dimensional ultrasound imaging for diagnosis of urethrovaginal fistula. Int Urogynecol J, 2010. 21: 1031.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20069418

503. Pushkar, D.Y., et al. Management of urethrovaginal fistulas. Eur Urol, 2006. 50: 1000.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1694547698
URINARY INCONTINENCE IN ADULTS - LIMITED UPDATE MARCH 2018

504. Pushkar, D. Editorial comment on: Transpubic access using pedicle tubularized labial urethroplasty for the treatment of female urethral strictures associated with urethrovaginal fistulas secondary to pelvic fracture. Eur Urol, 2009. 56: 200.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18468776

505. Xu, Y.M., et al. Transpubic access using pedicle tubularized labial urethroplasty for the treatment of female urethral strictures associated with urethrovaginal fistulas secondary to pelvic fracture. Eur Urol, 2009. 56: 193.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18468778

506. Huang, C.R., et al. The management of old urethral injury in young girls: analysis of 44 cases. J Pediatr Surg, 2003. 38: 1329.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14523814

507. Candiani, P., et al. Repair of a recurrent urethrovaginal fistula with an island bulbocavernous musculocutaneous flap. Plast Reconstr Surg, 1993. 92: 1393.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8248420

508. McKinney, D.E. Use of full thickness patch graft in urethrovaginal fistula. J Urol, 1979. 122: 416.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/381691

509. Browning, A. Lack of value of the Martius fibrofatty graft in obstetric fistula repair. Int J Gynaecol Obstet, 2006. 93: 33.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16530766

510. Baskin, D., et al. Martius repair in urethrovaginal defects. J Pediatr Surg, 2005. 40: 1489.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16150356

511. Atan, A., et al. Treatment of refractory urethrovaginal fistula using rectus abdominis muscle flap in a six-year-old girl. Urology, 2007. 69: 384 e11.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17320687

512. Bruce, R.G., et al. Use of rectus abdominis muscle flap for the treatment of complex and refractory urethrovaginal fistulas. J Urol, 2000. 163: 1212.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737499

513. Koraitim, M. A new retropubic retrourethral approach for large vesico-urethrovaginal fistulas. J Urol, 1985. 134: 1122.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4057401

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К КЛИНИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО НЕЙРОУРОЛОГИИ

1. Schafer, W., et al. Good urodynamic practices: uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies. Neurourol Urodyn, 2002. 21: 261.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11948720

2. Abrams, P., et al. Reviewing the ICS 2002 terminology report: the ongoing debate. Neurourol Urodyn, 2009. 28: 287.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19350662

3. Abrams, P., et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn, 2002. 21: 167.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11857671

4. Groen, J., et al. Summary of European Association of Urology (EAU) Guidelines on Neuro-Urology. Eur Urol, 2015.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26304502

5. Nosseir, M., et al. Clinical usefulness of urodynamic assessment for maintenance of bladder function in patients with spinal cord injury. Neurourol Urodyn, 2007. 26: 228. NEURO-UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020 29
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16998859

6. Panicker, J.N., et al. Lower urinary tract dysfunction in the neurological patient: clinical assessment and management. Lancet Neurol, 2015. 14: 720.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26067125

7. Guyatt, G.H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336: 924.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948

8. Guyatt, G.H., et al. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? BMJ, 2008. 336: 995.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456631

9. Phillips B, et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. 1998.
https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidencemarch-2009/

10. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336: 1049.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467413

11. Townsend, N., et al. Cardiovascular disease in Europe - epidemiological update 2015. Eur Heart J, 2015.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26306399

12. Tibaek, S., et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in stroke patients: a crosssectional, clinical survey. Neurourol Urodyn, 2008. 27: 763.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18551565
13. Marinkovic, S.P., et al. Voiding and sexual dysfunction after cerebrovascular accidents. J Urol, 2001. 165: 359.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11176374
14. Rotar, M., et al. Stroke patients who regain urinary continence in the first week after acute first-ever stroke have better prognosis than patients with persistent lower urinary tract dysfunction. Neurourol Urodyn, 2011. 30: 1315.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21488096
15. Lobo, A., et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology, 2000. 54: S4.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10854354
16. Na, H.R., et al. Urinary incontinence in Alzheimer's disease is associated with Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes and Barthel Activities of Daily Living. Asia Pac Psychiatry, 2015. 7: 113.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23857871
17. Grant, R.L., et al. First diagnosis and management of incontinence in older people with and without dementia in primary care: a cohort study using The Health Improvement Network primary care database. PLoS Med, 2013. 10: e1001505.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24015113
18. Pringsheim, T., et al. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Mov Disord, 2014. 29: 1583.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24976103
19. Picillo, M., et al. The PRIAMO study: urinary dysfunction as a marker of disease progression in early Parkinson's disease. Eur J Neurol, 2017. 24: 788.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28425642
20. Papatsoris, A.G., et al. Urinary and erectile dysfunction in multiple system atrophy (MSA). Neurourol Urodyn, 2008. 27: 22.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17563111
21. Kim, M., et al. Impaired detrusor contractility is the pathognomonic urodynamic finding of multiple system atrophy compared to idiopathic Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord, 2015. 21: 205.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25534084
22. Sakakibara, R., et al. A guideline for the management of bladder dysfunction in Parkinson's disease and other gait disorders. Neurourol Urodyn, 2015.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25810035
23. Yamamoto, T., et al. Postvoid residual predicts the diagnosis of multiple system atrophy in Parkinsonian syndrome. J Neurol Sci, 2017. 381: 230.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28991688
24. Dolecek, T.A., et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors 30 NEURO-UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020 diagnosed in the United States in 2005-2009. Neuro Oncol, 2012. 14 Suppl 5: v1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23095881
25. Maurice-Williams, R.S. Micturition symptoms in frontal tumours. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1974. 37: 431.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4365244
26. Christensen, D., et al. Prevalence of cerebral palsy, co-occurring autism spectrum disorders, and motor functioning - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, USA, 2008. Dev Med Child Neurol, 2014. 56: 59.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24117446
27. Samijn, B., et al. Lower urinary tract symptoms and urodynamic findings in children and adults with cerebral palsy: A systematic review. Neurourol Urodyn, 2017. 36: 541.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26894322
28. Tagliaferri, F., et al. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. Acta Neurochir (Wien), 2006. 148: 255.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16311842
29. Kulakli, F., et al. Relationship between urinary dysfunction and clinical factors in patients with traumatic brain injury. Brain Inj, 2014. 28: 323.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24377376
30. Aruga, S., et al. Effect of cerebrospinal fluid shunt surgery on lower urinary tract dysfunction in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Neurourol Urodyn, 2018. 37: 1053.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28892272
31. Singh, A., et al. Global prevalence and incidence of traumatic spinal cord injury. Clin Epidemiol, 2014. 6: 309.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25278785
32. Weld, K.J., et al. Association of level of injury and bladder behavior in patients with post-traumatic spinal cord injury. Urology, 2000. 55: 490.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10736489
33. Kondo, A., et al. Neural tube defects: prevalence, etiology and prevention. Int J Urol, 2009. 16: 49.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19120526
34. Sawin, K.J., et al. The National Spina Bifida Patient Registry: profile of a large cohort of participants from the first 10 clinics. J Pediatr, 2015. 166: 444.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25444012
35. Wiener, J.S., et al. Bladder Management and Continence Outcomes in Adults with Spina Bifida: Results from the National Spina Bifida Patient Registry, 2009 to 2015. J Urol, 2018. 200: 187.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29588216
36. Peyronnet, B., et al. Comparison of neurogenic lower urinary tract dysfunctions in open versus closed spinal dysraphism: A prospective cross-sectional study of 318 patients. Neurourol Urodyn, 2018. 37: 2818.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30070396
37. Bartolin, Z., et al. Relationship between clinical data and urodynamic findings in patients with lumbar intervertebral disk protrusion. Urol Res, 2002. 30: 219.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12202938
38. Baker, M., et al. Urogenital symptoms in women with Tarlov cysts. J Obstet Gynaecol Res, 2018. 44: 1817.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29974579
39. Lange, M.M., et al. Urinary and sexual dysfunction after rectal cancer treatment. Nat Rev Urol, 2011. 8: 51.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21135876
40. Federation, I.D., IDF Diabetes Atlas, 6th edn. 2013, International Diabetes Federation: Brussels, Belgium.
https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/19-atlas-6th-edition.html
41. Yuan, Z., et al. Diabetic cystopathy: A review. J Diabetes, 2015. 7: 442.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25619174
42. Pugliatti, M., et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. Eur J Neurol, 2006. 13: 700.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16834700
43. de Seze, M., et al. The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. Mult Scler, 2007. 13: 915.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17881401
44. Gajewski, J.B., et al. An International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult NEURO-UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020 31 neurogenic lower urinary tract dysfunction (ANLUTD). Neurourol Urodyn, 2018. 37: 1152.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29149505

45. Del Popolo, G., et al. Diagnosis and therapy for neurogenic bladder dysfunctions in multiple sclerosis patients. Neurol Sci, 2008. 29 Suppl 4: S352.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19089675

46. Satar, N., et al. The effects of delayed diagnosis and treatment in patients with an occult spinal dysraphism. J Urol, 1995. 154: 754.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7609171

47. Watanabe, T., et al. High incidence of occult neurogenic bladder dysfunction in neurologically intact patients with thoracolumbar spinal injuries. J Urol, 1998. 159: 965.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9474194

48. Ahlberg, J., et al. Neurological signs are common in patients with urodynamically verified "idiopathic" bladder overactivity. Neurourol Urodyn, 2002. 21: 65.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11835426

49. Bemelmans, B.L., et al. Evidence for early lower urinary tract dysfunction in clinically silent multiple sclerosis. J Urol, 1991. 145: 1219.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2033697

50. Klausner, A.P., et al. The neurogenic bladder: an update with management strategies for primary care physicians. Med Clin North Am, 2011. 95: 111.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21095415

51. Cetinel, B., et al. Risk factors predicting upper urinary tract deterioration in patients with spinal cord injury: A retrospective study. Neurourol Urodyn, 2017. 36: 653.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26934371

52. Elmelund, M., et al. Renal deterioration after spinal cord injury is associated with length of detrusor contractions during cystometry-A study with a median of 41 years follow-up. Neurourol Urodyn, 2016.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27813141

53. Ineichen, B.V., et al. High EDSS can predict risk for upper urinary tract damage in patients with multiple sclerosis. Multiple Sclerosis, 2017. 1352458517703801: 01.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28367674

54. Bors, E., et al. History and physical examination in neurological urology. J Urol, 1960. 83: 759.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13802958

55. Cameron, A.P., et al. The Severity of Bowel Dysfunction in Patients with Neurogenic Bladder. J Urol, 2015.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25956470

56. Vodusek, D.B. Lower urinary tract and sexual dysfunction in neurological patients. Eur Neurol, 2014. 72: 109.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24993182

57. Linsenmeyer, T.A., et al. Accuracy of individuals with spinal cord injury at predicting urinary tract infections based on their symptoms. J Spinal Cord Med, 2003. 26: 352.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14992336

58. Massa, L.M., et al. Validity, accuracy, and predictive value of urinary tract infection signs and symptoms in individuals with spinal cord injury on intermittent catheterization. J Spinal Cord Med, 2009. 32: 568.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20025153

59. Bellucci, C.H.S., et al. Acute spinal cord injury - Do ambulatory patients need urodynamic investigations? J Urol, 2013. 189: 1369.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23069382

60. Kessler, T.M. Diagnosis of urinary incontinence. JAMA, 2008. 300: 283; author reply 283.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18632541

61. Honjo, H., et al. Impact of convenience void in a bladder diary with urinary perception grade to assess overactive bladder symptoms: a community-based study. Neurourol Urodyn, 2010. 29: 1286.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20878998

62. Naoemova, I., et al. Reliability of the 24-h sensation-related bladder diary in women with urinary incontinence. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2008. 19: 955.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18235981

63. Henze, T. Managing specific symptoms in people with multiple sclerosis. Int MS J, 2005. 12: 60.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16417816

64. Liu, C.W., et al. The relationship between bladder management and health-related quality of life in patients with spinal cord injury in the UK. Spinal Cord, 2010. 48: 319. 32 NEURO-UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19841636

65. Myers, J.B., et al. Patient reported bladder-related symptoms and quality of life after spinal cord injury with different bladder management strategies. J Urol, 2019: 202: 574.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30958741

66. Khalaf, K.M., et al. The impact of lower urinary tract symptoms on health-related quality of life among patients with multiple sclerosis. Neurourol Urodyn, 2016. 35: 48.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25327401

67. Szymanski, K.M., et al. All Incontinence is Not Created Equal: Impact of Urinary and Fecal Incontinence on Quality of Life in Adults with Spina Bifida. J Urol, 2017. Part 2. 197: 885.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28131501

68. Pannek, J., et al. Does optimizing bladder management equal optimizing quality of life? Correlation between health-related quality of life and urodynamic parameters in patients with spinal cord lesions. Urology, 2009. 74: 263.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19428089

69. Patel, D.P., et al. Patient reported outcomes measures in neurogenic bladder and bowel: A systematic review of the current literature. Neurourol Urodyn, 2016. 35: 8.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25327455

70. Bonniaud, V., et al. Qualiveen, a urinary-disorder specific instrument: 0.5 corresponds to the minimal important difference. J Clin Epidemiol, 2008. 61: 505.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18394545

71. Bonniaud, V., et al. Development and validation of the short form of a urinary quality of life questionnaire: SF-Qualiveen. J Urol, 2008. 180: 2592.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18950816

72. Bonniaud, V., et al. Italian version of Qualiveen-30: cultural adaptation of a neurogenic urinary disorder-specific instrument. Neurourol Urodyn, 2011. 30: 354.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21305589

73. Ciudin, A., et al. Quality of life of multiple sclerosis patients: translation and validation of the Spanish version of Qualiveen. Neurourol Urodyn, 2012. 31: 517.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22396437

74. D'Ancona, C.A., et al. Quality of life of neurogenic patients: translation and validation of the Portuguese version of Qualiveen. Int Urol Nephrol, 2009. 41: 29.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18528780

75. Pannek, J., et al. [Quality of life in German-speaking patients with spinal cord injuries and bladder dysfunctions. Validation of the German version of the Qualiveen questionnaire]. Urologe A, 2007. 46: 1416.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17605119

76. Reuvers, S.H.M., et al. The urinary-specific quality of life of multiple sclerosis patients: Dutch translation and validation of the SF-Qualiveen. Neurourol Urodyn, 2017. 36: 1629.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27794179

77. Reuvers, S.H.M., et al. The validation of the Dutch SF-Qualiveen, a questionnaire on urinary-specific quality of life, in spinal cord injury patients. BMC Urology, 2017. 17: 88.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28927392

78. Best, K.L., et al. Identifying and classifying quality of life tools for neurogenic bladder function after spinal cord injury: A systematic review. J Spinal Cord Med, 2017. 40: 505.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27734771

79. Welk, B., et al. The conceptualization and development of a patient-reported neurogenic bladder symptom score. Res Rep Urol, 2013. 5: 129.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24400244

80. Welk, B., et al. The Neurogenic Bladder Symptom Score (NBSS): A secondary assessment of its validity, reliability among people with a spinal cord injury. Spinal Cord, 2018. 56: 259.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29184133

81. Gulick, E.E. Bowel management related quality of life in people with multiple sclerosis: psychometric evaluation of the QoL-BM measure. Int J Nurs Stud, 2011. 48: 1066.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21377677

82. Tsang, B., et al. A systematic review and comparison of questionnaires in the management of spinal cord injury, multiple sclerosis and the neurogenic bladder. Neurourol Urodyn, 2015.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25620137

83. Akkoc, Y., et al. Assessment of voiding dysfunction in Parkinson's disease: Reliability and validity of the Turkish version of the Danish Prostate Symptom Score. Neurourol Urodyn, 2017. 36: 1903. NEURO-UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020 33
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28139847

84. Schurch, B., et al. Reliability and validity of the Incontinence Quality of Life questionnaire in patients with neurogenic urinary incontinence. Arch Phys Med Rehabil, 2007. 88: 646.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17466735

85. Hollingworth, W., et al. Exploring the impact of changes in neurogenic urinary incontinence frequency and condition-specific quality of life on preference-based outcomes. Qual Life Res, 2010. 19: 323.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20094804

86. Cella, D.F., et al. Validation of the functional assessment of multiple sclerosis quality of life instrument. Neurology, 1996. 47: 129.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8710066

87. Wesson, J.M., et al. The functional index for living with multiple sclerosis: development and validation of a new quality of life questionnaire. Mult Scler, 2009. 15: 1239.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19737850

88. Gold, S.M., et al. Disease specific quality of life instruments in multiple sclerosis: validation of the Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis (HAQUAMS). Mult Scler, 2001. 7: 119.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11424632

89. Goodin, D.S. A questionnaire to assess neurological impairment in multiple sclerosis. Mult Scler, 1998. 4: 444.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9839306

90. Foley, F.W., et al. The Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire -- re-validation and development of a 15-item version with a large US sample. Mult Scler, 2013. 19: 1197.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23369892

91. Sanders, A.S., et al. The Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire-19 (MSISQ-19). Sex Disabil, 2000. 18: 3.
https://link.springer.com/article/10.1023/A:1005421627154

92. Marrie, R.A., et al. Validity and reliability of the MSQLI in cognitively impaired patients with multiple sclerosis. Mult Scler, 2003. 9: 621.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14664477

93. Vickrey, B.G., et al. A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. Qual Life Res, 1995. 4: 187.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7613530

94. Honan, C.A., et al. The multiple sclerosis work difficulties questionnaire (MSWDQ): development of a shortened scale. Disabil Rehabil, 2014. 36: 635.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23786346

95. Welk, B., et al. The validity and reliability of the neurogenic bladder symptom score. J Urol, 2014. 192: 452.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24518764

96. Bonniaud, V., et al. Measuring quality of life in multiple sclerosis patients with urinary disorders using the Qualiveen questionnaire. Arch Phys Med Rehabil, 2004. 85: 1317.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15295759

97. Franceschini, M., et al. Follow-up in persons with traumatic spinal cord injury: questionnaire reliability. Eura Medicophys, 2006. 42: 211.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17039217

98. Noreau, L., et al. Development and assessment of a community follow-up questionnaire for the Rick Hansen spinal cord injury registry. Arch Phys Med Rehabil, 2013. 94: 1753.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23529142

99. Husmann, D.A. Mortality following augmentation cystoplasty: A transitional urologist's viewpoint. J Pediatr Urol, 2017.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28645552

100. Yang, C.C., et al. Bladder management in women with neurologic disabilities. Phys Med Rehabil Clin N Am, 2001. 12: 91.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11853041

101. Podnar, S., et al. Protocol for clinical neurophysiologic examination of the pelvic floor. Neurourol Urodyn, 2001. 20: 669.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11746548

102. Harrison, S., et al. Urinary incontinence in neurological disease: assessment and management. NICE Clinical Guideline 2012. [CG148].
https://www.nice.org.uk/guidance/cg14834
NEURO-UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020

103. Liu, N., et al. Autonomic dysreflexia severity during urodynamics and cystoscopy in individuals with spinal cord injury. Spinal Cord, 2013. 51: 863.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24060768

104. Krassioukov, A., et al. International standards to document remaining autonomic function after spinal cord injury. J Spinal Cord Med, 2012. 35: 201.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22925746

105. Labat, J.J., et al. Diagnostic criteria for pudendal neuralgia by pudendal nerve entrapment (Nantes criteria). Neurourol Urodyn, 2008. 27: 306.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17828787

106. Brown, D., Atlas of regional anesthesia. 3rd. ed. 2006, Philadelphia

107. Standring, S., Gray's anatomy, . 40th ed. 2008.

108. Bellucci, C.H., et al. Neurogenic lower urinary tract dysfunction--do we need same session repeat urodynamic investigations? J Urol, 2012. 187: 1318.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22341264

109. Walter, M., et al. Autonomic dysreflexia and repeatability of cardiovascular changes during same session repeat urodynamic investigation in women with spinal cord injury. World J Urol, 2015.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26055644

110. Walter, M., et al. Prediction of autonomic dysreflexia during urodynamics: A prospective cohort study. BMC Med, 2018. 16: 53.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29650001

111. Gammie, A., et al. International Continence Society guidelines on urodynamic equipment performance. Neurourol Urodyn, 2014. 33: 370.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24390971

112. McGuire, E.J., et al. Leak-point pressures. Urol Clin North Am, 1996. 23: 253.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8659025

113. Ozkan, B., et al. Which factors predict upper urinary tract deterioration in overactive neurogenic bladder dysfunction? Urology, 2005. 66: 99.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15992868

114. Wang, Q.W., et al. Is it possible to use urodynamic variables to predict upper urinary tract dilatation in children with neurogenic bladder-sphincter dysfunction? BJU Int, 2006. 98: 1295.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17034510

115. Musco, S., et al. Value of urodynamic findings in predicting upper urinary tract damage in neurourological patients: A systematic review. Neurourol Urodyn, 2018.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29392753

116. Linsenmeyer, T.A., et al. The impact of urodynamic parameters on the upper tracts of spinal cord injured men who void reflexly. J Spinal Cord Med, 1998. 21: 15.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9541882

117. McGuire, E.J., et al. Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. J Urol, 1981. 126: 205.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7196460

118. Krongrad, A., et al. Bladder neck dysynergia in spinal cord injury. Am J Phys Med Rehabil, 1996. 75: 204.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8663928

119. Weld, K.J., et al. Clinical significance of detrusor sphincter dyssynergia type in patients with posttraumatic spinal cord injury. Urology, 2000. 56: 565.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11018603

120. Rossier, A.B., et al. 5-microtransducer catheter in evaluation of neurogenic bladder function. Urology, 1986. 27: 371.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3962062

121. Al-Ali, M., et al. A 10 year review of the endoscopic treatment of 125 spinal cord injured patients with vesical outlet obstruction: does bladder neck dyssynergia exist? Paraplegia, 1996. 34: 34.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8848321

122. Bacsu, C.D., et al. Diagnosing detrusor sphincter dyssynergia in the neurological patient. BJU Int, 2012. 109 Suppl 3: 31.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22458490

123. Lose, G., et al. Standardisation of urethral pressure measurement: report from the Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn, 2002. 21: 258.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11948719

124. Marks, B.K., et al. Videourodynamics: indications and technique. Urol Clin North Am, 2014. 41: 383.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25063594
NEURO-UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020 35

125. Virseda, M., et al. Reliability of ambulatory urodynamics in patients with spinal cord injuries. Neurourol Urodyn, 2013. 32: 387.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23002043

126. Virseda-Chamorro, M., et al. Comparison of ambulatory versus video urodynamics in patients with spinal cord injury. Spinal Cord, 2014. 52: 551.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24663000

127. Geirsson, G., et al. The ice-water test--a simple and valuable supplement to routine cystometry. Br J Urol, 1993. 71: 681.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8343894

128. Geirsson, G., et al. Pressure, volume and infusion speed criteria for the ice-water test. Br J Urol, 1994. 73: 498.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8012770

129. Al-Hayek, S., et al. The 50-year history of the ice water test in urology. J Urol, 2010. 183: 1686.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20299050

130. Lapides, J. Neurogenic bladder. Principles of treatment. Urol Clin North Am, 1974. 1: 81.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4428540

131. Riedl, C.R., et al. Electromotive administration of intravesical bethanechol and the clinical impact on acontractile detrusor management: introduction of a new test. J Urol, 2000. 164: 2108.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11061937

132. Podnar, S., et al. Lower urinary tract dysfunction in patients with peripheral nervous system lesions. Handb Clin Neurol, 2015. 130: 203.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26003246

133. Ouyang, L., et al. Characteristics and survival of patients with end stage renal disease and spina bifida in the United States renal data system. J Urol, 2015. 193: 558.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25167993

134. Lane, G.I., et al. Clinical outcomes of non-surgical management of detrusor leak point pressures above 40 cm water in adults with congenital neurogenic bladder. Neurourol Urodyn, 2018. 37: 1943.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29488655

135. Lawrenson, R., et al. Renal failure in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction. Neuroepidemiology, 2001. 20: 138.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11359083

136. Dangle, P.P., et al. Cystatin C-calculated Glomerular Filtration Rate-A Marker of Early Renal Dysfunction in Patients With Neuropathic Bladder. Urology, 2017. 100: 213.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27542858

137. Mingat, N., et al. Prospective study of methods of renal function evaluation in patients with neurogenic bladder dysfunction. Urology, 2013. 82: 1032.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24001705

138. Averbeck, M.A., et al. Follow-up of the neuro-urological patient: a systematic review. BJU Int, 2015. 115 Suppl 6: 39.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25891319

139. Stöhrer, M., et al. Diagnosis and treatment of bladder dysfunction in spinal cord injury patients. Eur Urol Update Series 1994. 3: 170. [No abstract available].

140. Apostolidis, A., et al., Neurologic Urinary and Faecal Incontinence, In: Incontinence 6th Edition, P. Abrams, L. Cardozo, S. Khoury & A. Wein, Editors. 2017.

141. Chamberlain, J.D., et al. Mortality and longevity after a spinal cord injury: systematic review and meta-analysis. Neuroepidemiology, 2015. 44: 182.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25997873

142. Game, X., et al. Botulinum toxin A detrusor injections in patients with neurogenic detrusor overactivity significantly decrease the incidence of symptomatic urinary tract infections. Eur Urol, 2008. 53: 613.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17804150

143. Frankel, H.L., et al. Long-term survival in spinal cord injury: a fifty year investigation. Spinal Cord, 1998. 36: 266.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9589527

144. Jamil, F. Towards a catheter free status in neurogenic bladder dysfunction: a review of bladder management options in spinal cord injury (SCI). Spinal Cord, 2001. 39: 355.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11464308

145. Thietje, R., et al. Mortality in patients with traumatic spinal cord injury: descriptive analysis of 62 deceased subjects. J Spinal Cord Med, 2011. 34: 482. 36 NEURO-UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22118255

146. Hackler, R.H. A 25-year prospective mortality study in the spinal cord injured patient: comparison with the long-term living paraplegic. J Urol, 1977. 117: 486.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/850323

147. Rodrigues, P., et al. Involuntary detrusor contraction is a frequent finding in patients with recurrent urinary tract infections. Urol Int, 2014. 93: 67.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25011551

148. Bauer, S.B. Neurogenic bladder: etiology and assessment. Pediatr Nephrol, 2008. 23: 541.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18270749

149. Barbalias, G.A., et al. Critical evaluation of the Crede maneuver: a urodynamic study of 207 patients. J Urol, 1983. 130: 720.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6887405

150. Reinberg, Y., et al. Renal rupture after the Crede maneuver. J Pediatr, 1994. 124: 279.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8301439

151. Wyndaele, J.J., et al. Neurologic urinary incontinence. Neurourol Urodyn, 2010. 29: 159.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20025021

152. Menon, E.B., et al. Bladder training in patients with spinal cord injury. Urology, 1992. 40: 425.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1441039

153. Furusawa, K., et al. Incidence of symptomatic autonomic dysreflexia varies according to the bowel and bladder management techniques in patients with spinal cord injury. Spinal Cord, 2011. 49: 49.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20697419

154. Outcomes following traumatic spinal cord injury: clinical practice guidelines for health-care professionals. J Spinal Cord Med, 2000. 23: 289.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17536300

155. El-Masri, W.S., et al. Long-term follow-up study of outcomes of bladder management in spinal cord injury patients under the care of the Midlands Centre for Spinal Injuries in Oswestry. Spinal Cord, 2012. 50: 14.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21808256

156. Fall, M., et al. Electrical stimulation. A physiologic approach to the treatment of urinary incontinence. Urol Clin North Am, 1991. 18: 393.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2017820

157. Vodusek, D.B., et al. Detrusor inhibition induced by stimulation of pudendal nerve afferents. Neurourol Urodyn, 1986. 5: 381.
https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/nau.1930050404

158. Gross, T., et al. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation for Treating Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction: A Systematic Review. Eur Urol, 2016. 69: 1102.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26831506

159. Schneider, M.P., et al. Tibial Nerve Stimulation for Treating Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction: A Systematic Review. Eur Urol, 2015.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26194043

160. Booth, J., et al. The effectiveness of transcutaneous tibial nerve stimulation (TTNS) for adults with overactive bladder syndrome: A systematic review. Neurourol Urodyn, 2018. 37: 528.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28731583

161. Liu, Y., et al. Effects of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation at Two Frequencies on Urinary Incontinence in Poststroke Patients: A Randomized Controlled Trial. Am J Phys Med Rehabil, 2016. 95: 183.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26259053

162. Guo, G.Y., et al. Effectiveness of neuromuscular electrical stimulation therapy in patients with urinary incontinence after stroke: A randomized sham controlled trial. Medicine, 2018. 97: e13702.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30593142

163. Shen, S.X., et al. A retrospective study of neuromuscular electrical stimulation for treating women with post-stroke incontinence. Medicine (United States), 2018. 97: e11264.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29952999

164. McClurg, D., et al. Neuromuscular electrical stimulation and the treatment of lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis--a double blind, placebo controlled, randomised clinical trial. Neurourol Urodyn, 2008. 27: 231.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17705160

165. Ferreira, A.P.S., et al. A Controlled Clinical Trial On The Effects Of Exercise On Lower Urinary Tract Symptoms In Women With Multiple Sclerosis. Am J Phys Med Rehabil, 2019.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30932917
NEURO-UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020 37

166. McClurg, D., et al. Comparison of pelvic floor muscle training, electromyography biofeedback, and neuromuscular electrical stimulation for bladder dysfunction in people with multiple sclerosis: a randomized pilot study. Neurourol Urodyn, 2006. 25: 337.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16637070

167. Ferreira, A.P., et al. Impact of a Pelvic Floor Training Program Among Women with Multiple Sclerosis: A Controlled Clinical Trial. Am J Phys Med Rehabil, 2016. 95: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25888662

168. Elmelund, M., et al. The effect of pelvic floor muscle training and intravaginal electrical stimulation on urinary incontinence in women with incomplete spinal cord injury: an investigator-blinded parallel randomized clinical trial. Int Urogynecol J, 2018. 29: 1597.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29574482

169. Hagerty, J.A., et al. Intravesical electrotherapy for neurogenic bladder dysfunction: a 22-year experience. J Urol, 2007. 178: 1680.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17707024

170. Primus, G., et al. Restoration of micturition in patients with acontractile and hypocontractile detrusor by transurethral electrical bladder stimulation. Neurourol Urodyn, 1996. 15: 489.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8857617

171. Lombardi, G., et al. Clinical efficacy of intravesical electrostimulation on incomplete spinal cord patients suffering from chronic neurogenic non-obstructive retention: a 15-year single centre retrospective study. Spinal Cord, 2013. 51: 232.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23147136

172. Brusa, L., et al. Effects of inhibitory rTMS on bladder function in Parkinson's disease patients. Mov Disord, 2009. 24: 445. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19133657

173. Centonze, D., et al. Effects of motor cortex rTMS on lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis. Mult Scler, 2007. 13: 269. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17439897

174. Thomas, L.H., et al. Treatment of urinary incontinence after stroke in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2008: CD004462. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18254050

175. Yeo, L., et al. Urinary tract dysfunction in Parkinson's disease: a review. Int Urol Nephrol, 2012. 44: 415. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21553114

176. Phe, V., et al. Management of neurogenic bladder in patients with multiple sclerosis. Nature Reviews Urology, 2016. 13: 275. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27030526

177. Andersson, K.E. Antimuscarinic mechanisms and the overactive detrusor: an update. Eur Urol, 2011. 59: 377. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21168951

178. Bennett, N., et al. Can higher doses of oxybutynin improve efficacy in neurogenic bladder? J Urol, 2004. 171: 749. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14713802

179. Horstmann, M., et al. Neurogenic bladder treatment by doubling the recommended antimuscarinic dosage. Neurourol Urodyn, 2006. 25: 441. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16847942

180. Kennelly, M.J., et al. Overactive bladder: pharmacologic treatments in the neurogenic population. Rev Urol, 2008. 10: 182. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18836537

181. Madersbacher, H., et al. Neurogenic detrusor overactivity in adults: a review on efficacy, tolerability and safety of oral antimuscarinics. Spinal Cord, 2013. 51: 432. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23743498

182. Madhuvrata, P., et al. Anticholinergic drugs for adult neurogenic detrusor overactivity: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol, 2012. 62: 816. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22397851

183. Stohrer, M., et al. EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. Eur Urol, 2009. 56: 81. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19403235

184. Mehnert, U., et al. The management of urinary incontinence in the male neurological patient. Curr Opin Urol, 2014. 24: 586. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25389549

185. Stothers, L., et al. An integrative review of standardized clinical evaluation tool utilization in 38 NEURO-UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020 anticholinergic drug trials for neurogenic lower urinary tract dysfunction. Spinal Cord, 2016. 31: 31. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27241452

186. Amend, B., et al. Effective treatment of neurogenic detrusor dysfunction by combined high-dosed antimuscarinics without increased side-effects. Eur Urol, 2008. 53: 1021. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18243516

187. Cameron, A.P. Pharmacologic therapy for the neurogenic bladder. Urol Clin North Am, 2010. 37: 495. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20955901

188. Menarini, M., et al. Trospium chloride in patients with neurogenic detrusor overactivity: is dose titration of benefit to the patients? Int J Clin Pharmacol Ther, 2006. 44: 623. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17190372

189. Nardulli, R., et al. Combined antimuscarinics for treatment of neurogenic overactive bladder. Int J Immunopathol Pharmacol, 2012. 25: 35s. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22652160

190. Tijnagel, M.J., et al. Real life persistence rate with antimuscarinic treatment in patients with idiopathic or neurogenic overactive bladder: a prospective cohort study with solifenacin. BMC Urology, 2017. 17: 13. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28403849

191. Cameron, A.P., et al. Combination drug therapy improves compliance of the neurogenic bladder. J Urol, 2009. 182: 1062. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616807

192. Isik, A.T., et al. Trospium and cognition in patients with late onset Alzheimer disease. J Nutr Health Aging, 2009. 13: 672. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19657549

193. Ethans, K.D., et al. Efficacy and safety of tolterodine in people with neurogenic detrusor overactivity. J Spinal Cord Med, 2004. 27: 214. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15478523

194. McKeage, K. Propiverine: A review of its use in the treatment of adults and children with overactive bladder associated with idiopathic or neurogenic detrusor overactivity, and in men with lower urinary tract symptoms. Clin Drug Invest, 2013. 33: 71. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23288694

195. Nicholas, R.S., et al. Anticholinergics for urinary symptoms in multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev, 2009: CD004193. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19160231

196. van Rey, F., et al. Solifenacin in multiple sclerosis patients with overactive bladder: a prospective study. Adv Urol, 2011. 2011: 834753. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21687581

197. Bycroft, J., et al. The effect of darifenacin on neurogenic detrusor overactivity in patients with spinal cord injury. Neurourol Urodyn 2003. 22: A190. https://pdfs.semanticscholar.org/ba7c/06ce8114149cfabffebf3f8a090ec06d5432.pdf

198. Carl, S., et al. Darifenacin is also effective in neurogenic bladder dysfunction (multiple sclerosis). Urology, 2006. 68 250. [No abstract available].

199. Amarenco, G., et al. Solifenacin is effective and well tolerated in patients with neurogenic detrusor overactivity: Results from the double-blind, randomized, active- and placebo-controlled SONIC urodynamic study. Neurourol Urodyn, 2015. 29: 29. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26714009

200. Zesiewicz, T.A., et al. Randomized, controlled pilot trial of solifenacin succinate for overactive bladder in Parkinson's disease. Parkinsonism Rel Disord, 2015. 21: 514. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25814050

201. Sakakibara, R., et al. Imidafenacin on bladder and cognitive function in neurologic OAB patients. Clin Auton Res, 2013. 23: 189. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23820664

202. Sugiyama, H., et al. Effect of imidafenacin on the urodynamic parameters of patients with indwelling bladder catheters due to spinal cord injury. Spinal Cord, 2017. 55: 187. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27897185

203. Stohrer, M., et al. Efficacy and tolerability of propiverine hydrochloride extended-release compared with immediate-release in patients with neurogenic detrusor overactivity. Spinal Cord, 2013. 51: 419. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23338657

204. Schroder, A., et al. Efficacy, safety, and tolerability of intravesically administered 0.1% oxybutynin NEURO-UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020 39 hydrochloride solution in adult patients with neurogenic bladder: A randomized, prospective, controlled multi-center trial. Neurourol Urodyn, 2016. 35: 582. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25754454

205. Krhut, J., et al. Efficacy and safety of mirabegron for the treatment of neurogenic detrusor overactivity-Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Neurourol Urodyn, 2018. 37: 2226.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29603781

206. Welk, B., et al. A pilot randomized-controlled trial of the urodynamic efficacy of mirabegron for patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction. Neurourol Urodyn, 2018. 37: 2810.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30168626

207. Chen, S.F., et al. Therapeutic efficacy of low-dose (25mg) mirabegron therapy for patients with mild to moderate overactive bladder symptoms due to central nervous system diseases. LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms, 2018.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29380517

208. Peyronnet, B., et al. Mirabegron in patients with Parkinson disease and overactive bladder symptoms: A retrospective cohort. Parkinsonism Rel Disord, 2018. 57: 22.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30037689

209. Zachariou, A., et al. Effective treatment of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis patients using desmopressin and mirabegron. Can J Urol, 2017. 24: 9107.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29260636

210. Abo Youssef, N., et al. Cannabinoids for treating neurogenic lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. BJU Int, 2017. 119: 515.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28058780

211. Francomano, D., et al. Effects of daily tadalafil on lower urinary tract symptoms in young men with multiple sclerosis and erectile dysfunction: a pilot study. J Endocrinol Invest, 2017. 40: 275.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27752863

212. Phe, V., et al. Desmopressin for treating nocturia in patients with multiple sclerosis: A systematic review: A report from the Neuro-Urology Promotion Committee of the International Continence Society (ICS). Neurourol Urodyn, 2019. 38: 563.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30653737

213. Barendrecht, M.M., et al. Is the use of parasympathomimetics for treating an underactive urinary bladder evidence-based? BJU Int, 2007. 99: 749.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17233798

214. Apostolidis, A. Taming the cannabinoids: new potential in the pharmacologic control of lower urinary tract dysfunction. Eur Urol, 2012. 61: 107.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21996529

215. Gratzke, C., et al. Effects of cannabinor, a novel selective cannabinoid 2 receptor agonist, on bladder function in normal rats. Eur Urol, 2010. 57: 1093.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20207474

216. Abrams, P., et al. Tamsulosin: efficacy and safety in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction due to suprasacral spinal cord injury. J Urol, 2003. 170: 1242.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501734

217. Gomes, C.M., et al. Neurological status predicts response to alpha-blockers in men with voiding dysfunction and Parkinson's disease. Clinics, 2014. 69: 817.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25627993

218. Moon, K.H., et al. A 12-week, open label, multi-center study to evaluate the clinical efficacy and safety of silodosin on voiding dysfunction in patients with neurogenic bladder. LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms, 2015. 7: 27.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26663648

219. Guttmann, L., et al. The value of intermittent catheterisation in the early management of traumatic paraplegia and tetraplegia. Paraplegia, 1966. 4: 63.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5969402

220. Lapides, J., et al. Clean, intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease. J Urol, 1972. 107: 458.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5010715

221. Wyndaele, J.J. Intermittent catheterization: which is the optimal technique? Spinal Cord, 2002. 40: 432.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12185603

222. Prieto-Fingerhut, T., et al. A study comparing sterile and nonsterile urethral catheterization in patients with spinal cord injury. Rehabil Nurs, 1997. 22: 299. 40 NEURO-UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9416190

223. Prieto, J., et al. Intermittent catheterisation for long-term bladder management. Cochrane Database Syst Rev, 2014: CD006008.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25208303

224. Kiddoo, D., et al. Randomized Crossover Trial of Single Use Hydrophilic Coated vs Multiple Use Polyvinylchloride Catheters for Intermittent Catheterization to Determine Incidence of Urinary Infection. J Urol, 2015. 194: 174.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25584995

225. Goetz, L.L., et al. International Spinal Cord Injury Urinary Tract Infection Basic Data Set. Spinal Cord, 2013. 51: 700.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23896666

226. Bakke, A., et al. Physical predictors of infection in patients treated with clean intermittent catheterization: a prospective 7-year study. Br J Urol, 1997. 79: 85.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9043503

227. Günther, M., et al. Auswirkungen des aseptischen intermittierenden Katheterismus auf die männliche Harnröhre. Der Urologe B, 2001. 41: 359.
https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs001310170044

228. Kurze, I., et al. Intermittent Catheterisation and Prevention of Urinary Tract Infections in Patients with Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction - Best PracticeAn Overview. [German]. Aktuelle Neurologie, 2015. 42: 515. [No abstract available].

229. Waller, L., et al. Clean intermittent catheterization in spinal cord injury patients: long-term followup of a hydrophilic low friction technique. J Urol, 1995. 153: 345.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7815579

230. Wyndaele, J.J. Complications of intermittent catheterization: their prevention and treatment. Spinal Cord, 2002. 40: 536.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12235537

231. Woodbury, M.G., et al. Intermittent catheterization practices following spinal cord injury: a national survey. Can J Urol, 2008. 15: 4065.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18570710

232. Bennett, C.J., et al. Comparison of bladder management complication outcomes in female spinal cord injury patients. J Urol, 1995. 153: 1458.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7714965

233. Chao, R., et al. Fate of upper urinary tracts in patients with indwelling catheters after spinal cord injury. Urology, 1993. 42: 259.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8379025

234. Larsen, L.D., et al. Retrospective analysis of urologic complications in male patients with spinal cord injury managed with and without indwelling urinary catheters. Urology, 1997. 50: 418.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9301708

235. Mitsui, T., et al. Is suprapubic cystostomy an optimal urinary management in high quadriplegics?. A comparative study of suprapubic cystostomy and clean intermittent catheterization. Eur Urol, 2000. 38: 434.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025382

236. Weld, K.J., et al. Effect of bladder management on urological complications in spinal cord injured patients. J Urol, 2000. 163: 768.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10687973

237. Weld, K.J., et al. Influences on renal function in chronic spinal cord injured patients. J Urol, 2000. 164: 1490.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025689

238. West, D.A., et al. Role of chronic catheterization in the development of bladder cancer in patients with spinal cord injury. Urology, 1999. 53: 292.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9933042

239. Lavelle, R.S., et al. Quality of life after suprapubic catheter placement in patients with neurogenic bladder conditions. Neurourol Urodyn, 2016. 35: 831.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26197729

240. Hollingsworth, J.M., et al. Determining the noninfectious complications of indwelling urethral catheters: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med, 2013. 159: 401.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24042368

241. Buyse, G., et al. Intravesical oxybutynin for neurogenic bladder dysfunction: less systemic side effects due to reduced first pass metabolism. J Urol, 1998. 160: 892.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9720583

242. Di Stasi, S.M., et al. Intravesical oxybutynin: mode of action assessed by passive diffusion and NEURO-UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020 41 electromotive administration with pharmacokinetics of oxybutynin and N-desethyl oxybutynin. J Urol, 2001. 166: 2232.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11696741

243. Haferkamp, A., et al. Dosage escalation of intravesical oxybutynin in the treatment of neurogenic bladder patients. Spinal Cord, 2000. 38: 250.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10822396

244. Pannek, J., et al. Combined intravesical and oral oxybutynin chloride in adult patients with spinal cord injury. Urology, 2000. 55: 358.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10699610

245. Giannantoni, A., et al. Intravesical resiniferatoxin versus botulinum-A toxin injections for neurogenic detrusor overactivity: a prospective randomized study. J Urol, 2004. 172: 240.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15201783

246. Kim, J.H., et al. Intravesical resiniferatoxin for refractory detrusor hyperreflexia: a multicenter, blinded, randomized, placebo-controlled trial. J Spinal Cord Med, 2003. 26: 358.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14992337

247. Phe, V., et al. Intravesical vanilloids for treating neurogenic lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. A report from the Neuro-Urology Promotion Committee of the International Continence Society (ICS). Neurourol Urodyn, 2018. 37: 67.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28618110

248. Del Popolo, G., et al. Neurogenic detrusor overactivity treated with english botulinum toxin a: 8-year experience of one single centre. Eur Urol, 2008. 53: 1013.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17950989

249. Reitz, A., et al. European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. Eur Urol, 2004. 45: 510.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15041117

250. Yuan, H., et al. Efficacy and Adverse Events Associated With Use of OnabotulinumtoxinA for Treatment of Neurogenic Detrusor Overactivity: A Meta-Analysis. Int Neurourol J, 2017. 21: 53.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28361515

251. Cheng, T., et al. Efficacy and Safety of OnabotulinumtoxinA in Patients with Neurogenic Detrusor Overactivity: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. PLoS One, 2016. 11: e0159307.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27463810

252. Wagle Shukla, A., et al. Botulinum Toxin Therapy for Parkinson's Disease. Seminars in Neurology, 2017. 37: 193.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28511260

253. Koschorke, M., et al. Intradetrusor onabotulinumtoxinA injections for refractory neurogenic detrusor overactivity incontinence: do we need urodynamic investigation for outcome assessment? BJU International, 2017. 120: 848.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28771936

254. Ginsberg, D., et al. Phase 3 efficacy and tolerability study of onabotulinumtoxinA for urinary incontinence from neurogenic detrusor overactivity. J Urol, 2012. 187: 2131.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22503020

255. Grosse, J., et al. Success of repeat detrusor injections of botulinum a toxin in patients with severe neurogenic detrusor overactivity and incontinence. Eur Urol, 2005. 47: 653.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15826758

256. Rovner, E., et al. Long-Term Efficacy and Safety of OnabotulinumtoxinA in Patients with Neurogenic Detrusor Overactivity Who Completed 4 Years of Treatment. J Urol, 2016.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27091236

257. Ni, J., et al. Is repeat Botulinum Toxin A injection valuable for neurogenic detrusor overactivity-A systematic review and meta-analysis. Neurourol Urodyn, 2018. 37: 542.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28745818

258. Michel, F., et al. Botulinum toxin type A injection after failure of augmentation enterocystoplasty performed for neurogenic detrusor overactivity: preliminary results of a salvage strategy. The ENTEROTOX study. Urology, 2019.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30926380

259. Bottet, F., et al. Switch to Abobotulinum toxin A may be useful in the treatment of neurogenic detrusor overactivity when intradetrusor injections of Onabotulinum toxin A failed. Neurourol Urodyn, 2017. 21: 21.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2843119642
NEURO-UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020

260. Leu, R., et al. Complications of Botox and their Management. Curr Urol Rep, 2018. 19: 90.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30194497

261. Tullman, M., et al. Low-dose onabotulinumtoxinA improves urinary symptoms in noncatheterizing patients with MS. Neurology, 2018. 91: e657.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30030330

262. Tyagi, P., et al. Past, Present and Future of Chemodenervation with Botulinum Toxin in the Treatment of Overactive Bladder. J Urol, 2017. 197: 982.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27871929

263. Young, M.J., et al. Another Therapeutic Role for Intravesical Botulinum Toxin: Patients with Longstay Catheters and Refractory Bladder Pain and Catheter Bypass Leakage. Eur Urol Focus, 2018.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30392867

264. Dykstra, D.D., et al. Treatment of detrusor-sphincter dyssynergia with botulinum A toxin: a doubleblind study. Arch Phys Med Rehabil, 1990. 71: 24.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2297305

265. Schurch, B., et al. Botulinum-A toxin as a treatment of detrusor-sphincter dyssynergia: a prospective study in 24 spinal cord injury patients. J Urol, 1996. 155: 1023.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8583552

266. Huang, M., et al. Effects of botulinum toxin A injections in spinal cord injury patients with detrusor overactivity and detrusor sphincter dyssynergia. J Rehabil Med, 2016. 48: 683.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27563834

267. Utomo, E., et al. Surgical management of functional bladder outlet obstruction in adults with neurogenic bladder dysfunction. Cochrane Database Syst Rev, 2014. 5: CD004927.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24859260

268. Chancellor, M.B., et al. Prospective comparison of external sphincter balloon dilatation and prosthesis placement with external sphincterotomy in spinal cord injured men. Arch Phys Med Rehabil, 1994. 75: 297.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8129583

269. Bennett, J.K., et al. Collagen injections for intrinsic sphincter deficiency in the neuropathic urethra. Paraplegia, 1995. 33: 697.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/

270. Block, C.A., et al. Long-term efficacy of periurethral collagen injection for the treatment of urinary incontinence secondary to myelomeningocele. J Urol, 2003. 169: 327.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478183

271. Schurch, B., et al. Intraurethral sphincter prosthesis to treat hyporeflexic bladders in women: does it work? BJU Int, 1999. 84: 789.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10532973

272. Reuvers, S.H.M., et al. Heterogeneity in reporting on urinary outcome and cure after surgical interventions for stress urinary incontinence in adult neuro-urological patients: A systematic review. Neurourol Urodyn, 2018. 37: 554.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28792081

273. Barthold, J.S., et al. Results of the rectus fascial sling and wrap procedures for the treatment of neurogenic sphincteric incontinence. J Urol, 1999. 161: 272.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10037423

274. Gormley, E.A., et al. Pubovaginal slings for the management of urinary incontinence in female adolescents. J Urol, 1994. 152: 822.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8022024

275. Kakizaki, H., et al. Fascial sling for the management of urinary incontinence due to sphincter incompetence. J Urol, 1995. 153: 644.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7861504

276. Mingin, G.C., et al. The rectus myofascial wrap in the management of urethral sphincter incompetence. BJU Int, 2002. 90: 550.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12230615

277. Abdul-Rahman, A., et al. Long-term outcome of tension-free vaginal tape for treating stress incontinence in women with neuropathic bladders. BJU Int, 2010. 106: 827.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20132201

278. Losco, G.S., et al. Long-term outcome of transobturator tape (TOT) for treatment of stress urinary incontinence in females with neuropathic bladders. Spinal Cord, 2015. 53: 544.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25917951

279. El-Azab, A.S., et al. Midurethral slings versus the standard pubovaginal slings for women with neurogenic stress urinary incontinence. Int Urogynecol J, 2015. 26: 427. NEURO-UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020 43
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25315169

280. Athanasopoulos, A., et al. Treating stress urinary incontinence in female patients with neuropathic bladder: the value of the autologous fascia rectus sling. Int Urol Nephrol, 2012. 44: 1363.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22821050

281. Groen, L.A., et al. The AdVance male sling as a minimally invasive treatment for intrinsic sphincter deficiency in patients with neurogenic bladder sphincter dysfunction: a pilot study. Neurourol Urodyn, 2012. 31: 1284.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22847896

282. Mehnert, U., et al. Treatment of neurogenic stress urinary incontinence using an adjustable continence device: 4-year followup. J Urol, 2012. 188: 2274.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23083648

283. Daneshmand, S., et al. Puboprostatic sling repair for treatment of urethral incompetence in adult neurogenic incontinence. J Urol, 2003. 169: 199.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478135

284. Herschorn, S., et al. Fascial slings and bladder neck tapering in the treatment of male neurogenic incontinence. J Urol, 1992. 147: 1073.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1552586

285. Light, J.K., et al. Use of the artificial urinary sphincter in spinal cord injury patients. J Urol, 1983. 130: 1127.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6644893

286. Farag, F., et al. Surgical treatment of neurogenic stress urinary incontinence: A systematic review of quality assessment and surgical outcomes. Neurourol Urodyn, 2016. 35: 21.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25327633

287. Kim, S.P., et al. Long-term durability and functional outcomes among patients with artificial urinary sphincters: a 10-year retrospective review from the University of Michigan. J Urol, 2008. 179: 1912.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18353376

288. Wang, R., et al. Long-term outcomes after primary failures of artificial urinary sphincter implantation. Urology, 2012. 79: 922.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22305763

289. Guillot-Tantay, C., et al. [Male neurogenic stress urinary incontinence treated by artificial urinary sphincter AMS 800TM (Boston Scientific, Boston, USA): Very long-term results (>25 years)]. Traitement de l'incontinence urinaire masculine neurologique par le sphincter urinaire artificiel AMS 800TM (Boston Scientific, Boston, Etats-Unis) : resultats a tres long terme (>25 ans). 2018. 28: 39.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29102375

290. Fournier, G., et al. Robotic-assisted laparoscopic implantation of artificial urinary sphincter in women with intrinsic sphincter deficiency incontinence: initial results. Urology, 2014. 84: 1094.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25443911

291. Biardeau, X., et al. Robot-assisted laparoscopic approach for artificial urinary sphincter implantation in 11 women with urinary stress incontinence: surgical technique and initial experience. Eur Urol, 2015. 67: 937.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25582931

292. Peyronnet, B., et al. Artificial urinary sphincter implantation in women with stress urinary incontinence: preliminary comparison of robot-assisted and open approaches. Int Urogynecol J, 2016. 27: 475.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26431841

293. Phe, V., et al. Stress urinary incontinence in female neurological patients: long-term functional outcomes after artificial urinary sphincter (AMS 800(TM)) implantation. Neurourol Urodyn, 2017. 36: 764.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27080729

294. Scott, K.A., et al. Use of Artificial Urinary Sphincter and Slings to Manage Neurogenic Bladder Following Spinal Cord Injury-Is It Safe? Curr Bladder Dysf Rep, 2017. 12: 311.
https://link.springer.com/article/10.1007/s11884-017-0449-9

295. Ammirati, E., et al. Management of male and female neurogenic stress urinary incontinence in spinal cord injured (SCI) patients using adjustable continence therapy. Urologia, 2017. 0: 16.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28525663

296. Ronzi, Y., et al. Neurogenic stress urinary incontinence: is there a place for Adjustable Continence Therapy (ACTTM and ProACTTM, Uromedica, Plymouth, MN, USA)? A retrospective multicenter study. Spinal Cord, 2019.
https://www.nature.com/articles/s41393-018-0219-3

297. Janknegt, R.A., et al. Electrically stimulated gracilis sphincter for treatment of bladder sphincter incontinence. Lancet, 1992. 340: 1129. 44 NEURO-UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1359213

298. Chancellor, M.B., et al. Gracilis muscle transposition with electrical stimulation for sphincteric incontinence: a new approach. World J Urol, 1997. 15: 320.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9372585

299. Chancellor, M.B., et al. Gracilis urethromyoplasty--an autologous urinary sphincter for neurologically impaired patients with stress incontinence. Spinal Cord, 1997. 35: 546.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9267922

300. Donnahoo, K.K., et al. The Young-Dees-Leadbetter bladder neck repair for neurogenic incontinence. J Urol, 1999. 161: 1946.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10332478

301. Kropp, K.A., et al. Urethral lengthening and reimplantation for neurogenic incontinence in children. J Urol, 1986. 135: 533.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3944902

302. Salle, J.L., et al. Urethral lengthening with anterior bladder wall flap (Pippi Salle procedure): modifications and extended indications of the technique. J Urol, 1997. 158: 585.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9224369

303. Rawashdeh, Y.F., et al. International Children's Continence Society's recommendations for therapeutic intervention in congenital neuropathic bladder and bowel dysfunction in children. Neurourol Urodyn, 2012. 31: 615.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22532368

304. Wyndaele, J.-J., et al. Surgical management of the neurogenic bladder after spinal cord injury. World J Urol, 2018.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29680953

305. Moisey, C.U., et al. Results of transurethral resection of prostate in patients with cerebrovascular disease. Br J Urol, 1978. 50: 539.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/88982

306. Roth, B., et al. Benign prostatic obstruction and parkinson's disease--should transurethral resection of the prostate be avoided? J Urol, 2009. 181: 2209.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19296974

307. Elsaesser, E., et al. Urological operations for improvement of bladder voiding in paraplegic patients. Paraplegia, 1972. 10: 68.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5039331

308. Cornejo-Davila, V., et al. Incidence of Urethral Stricture in Patients With Spinal Cord Injury Treated With Clean Intermittent Self-Catheterization. Urology, 2017. 99: 260.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27566143

309. Perkash, I. Ablation of urethral strictures using contact chisel crystal firing neodymium:YAG laser. J Urol, 1997. 157: 809.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9072572

310. Schurch, B., et al. Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. J Urol, 2005. 174: 196.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947626

311. Madersbacher, H., et al. Twelve o'clock sphincterotomy: technique, indications, results. (Abbreviated report). Urol Int, 1975. 30: 75.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1118951

312. Perkash, I. Laser sphincterotomy and ablation of the prostate using a sapphire chisel contact tip firing neodymium:YAG laser. J Urol, 1994. 152: 2020.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7966667

313. Noll, F., et al. Transurethral sphincterotomy in quadriplegic patients: long-term-follow-up. Neurourol Urodyn, 1995. 14: 351.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7581471

314. Derry, F., et al. Audit of bladder neck resection in spinal cord injured patients. Spinal Cord, 1998. 36: 345.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9601115

315. Perkash, I. Use of contact laser crystal tip firing Nd:YAG to relieve urinary outflow obstruction in male neurogenic bladder patients. J Clin Laser Med Surg, 1998. 16: 33.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9728128

316. Chancellor, M.B., et al. Long-term followup of the North American multicenter UroLume trial for the treatment of external detrusor-sphincter dyssynergia. J Urol, 1999. 161: 1545.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10210393

317. NEURO-UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020 45 317. Seoane-Rodriguez, S., et al. Long-term follow-up study of intraurethral stents in spinal cord injured patients with detrusor-sphincter dyssynergia. Spinal Cord, 2007. 45: 621.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17211463

318. Gajewski, J.B., et al. Removal of UroLume endoprosthesis: experience of the North American Study Group for detrusor-sphincter dyssynergia application. J Urol, 2000. 163: 773.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10687974

319. Wilson, T.S., et al. UroLume stents: lessons learned. J Urol, 2002. 167: 2477.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992061

320. Abdul-Rahman, A., et al. A 20-year follow-up of the mesh wallstent in the treatment of detrusor external sphincter dyssynergia in patients with spinal cord injury. BJU Int, 2010. 106: 1510.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20500511

321. Pannek, J., et al. Clinical usefulness of the memokath stent as a second-line procedure after sphincterotomy failure. J Endourol, 2011. 25: 335.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20977372

322. Polguer, T., et al. [Treatment of detrusor-striated sphincter dyssynergia with permanent nitinol urethral stent: results after a minimum follow-up of 2 years]. Prog Urol, 2012. 22: 1058.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23182120

323. van der Merwe, A., et al. Outcome of dual flange metallic urethral stents in the treatment of neuropathic bladder dysfunction after spinal cord injury. J Endourol, 2012. 26: 1210.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22519741

324. Brindley, G.S. An implant to empty the bladder or close the urethra. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1977. 40: 358.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/406364

325. Krasmik, D., et al. Urodynamic results, clinical efficacy, and complication rates of sacral intradural deafferentation and sacral anterior root stimulation in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction resulting from complete spinal cord injury. Neurourol Urodyn, 2014. 33: 1202.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24038405

326. Benard, A., et al. Comparative cost-effectiveness analysis of sacral anterior root stimulation for rehabilitation of bladder dysfunction in spinal cord injured patients. Neurosurgery, 2013. 73: 600.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23787880

327. Martens, F.M., et al. Quality of life in complete spinal cord injury patients with a Brindley bladder stimulator compared to a matched control group. Neurourol Urodyn, 2011. 30: 551.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21328472

328. Krebs, J., et al. Long-term course of sacral anterior root stimulation in spinal cord injured individuals: The fate of the detrusor. Neurourol Urodyn, 2017. 36: 1596.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27778371

329. Krebs, J., et al. Charcot arthropathy of the spine in spinal cord injured individuals with sacral deafferentation and anterior root stimulator implantation. Neurourol Urodyn, 2016. 35: 241.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25524388

330. Nagib, A., et al. Successful control of selective anterior sacral rhizotomy for treatment of spastic bladder and ureteric reflux in paraplegics. Med Serv J Can, 1966. 22: 576.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5966992

331. Schneidau, T., et al. Selective sacral rhizotomy for the management of neurogenic bladders in spina bifida patients: long-term followup. J Urol, 1995. 154: 766.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7609174

332. Young, B., et al. Percutaneous sacral rhizotomy for neurogenic detrusor hyperreflexia. J Neurosurg, 1980. 53: 85.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7411212

333. Koldewijn, E.L., et al. Bladder compliance after posterior sacral root rhizotomies and anterior sacral root stimulation. J Urol, 1994. 151: 955.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8126835

334. Singh, G., et al. Intravesical oxybutynin in patients with posterior rhizotomies and sacral anterior root stimulators. Neurourol Urodyn, 1995. 14: 65.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7742851

335. Van Kerrebroeck, P.E., et al. Results of the treatment of neurogenic bladder dysfunction in spinal cord injury by sacral posterior root rhizotomy and anterior sacral root stimulation. J Urol, 1996. 155: 1378.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8632580

336. Kutzenberger, J.S. Surgical therapy of neurogenic detrusor overactivity (hyperreflexia) in paraplegic patients by sacral deafferentation and implant driven micturition by sacral anterior root stimulation: 46 NEURO-UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020 methods, indications, results, complications, and future prospects. Acta Neurochir, 2007. 97: 333.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17691394

337. Bhadra, N., et al. Selective suppression of sphincter activation during sacral anterior nerve root stimulation. Neurourol Urodyn, 2002. 21: 55.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11835425

338. Kirkham, A.P., et al. Neuromodulation through sacral nerve roots 2 to 4 with a Finetech-Brindley sacral posterior and anterior root stimulator. Spinal Cord, 2002. 40: 272.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12037708

339. Schumacher, S., et al. Extradural cold block for selective neurostimulation of the bladder: development of a new technique. J Urol, 1999. 161: 950.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10022732

340. Wollner, J., et al. Surgery Illustrated - surgical atlas sacral neuromodulation. BJU Int, 2012. 110: 146.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22691023

341. Kessler, T.M., et al. Sacral neuromodulation for neurogenic lower urinary tract dysfunction: systematic review and meta-analysis. Eur Urol, 2010. 58: 865.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20934242

342. Lombardi, G., et al. Sacral neuromodulation for neurogenic non-obstructive urinary retention in incomplete spinal cord patients: a ten-year follow-up single-centre experience. Spinal Cord, 2014. 52: 241.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24394604

343. Lay, A.H., et al. The role of neuromodulation in patients with neurogenic overactive bladder. Curr Urol Rep, 2012. 13: 343.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22865208

344. Puccini, F., et al. Sacral neuromodulation: an effective treatment for lower urinary tract symptoms in multiple sclerosis. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysf, 2016. 27: 347.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26156206

345. Zhang, Y.H., et al. Enveloping the bladder with displacement of flap of the rectus abdominis muscle for the treatment of neurogenic bladder. J Urol, 1990. 144: 1194.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2146404

346. Stenzl, A., et al. Restoration of voluntary emptying of the bladder by transplantation of innervated free skeletal muscle. Lancet, 1998. 351: 1483.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9605805

347. Gakis, G., et al. Functional detrusor myoplasty for bladder acontractility: long-term results. J Urol, 2011. 185: 593.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21168866

348. Ninkovic, M., et al. The latissimus dorsi detrusor myoplasty for functional treatment of bladder acontractility. Clin Plast Surg, 2012. 39: 507.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23036300

349. Duel, B.P., et al. Alternative techniques for augmentation cystoplasty. J Urol, 1998. 159: 998.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9474216

350. Snow, B.W., et al. Bladder autoaugmentation. Urol Clin North Am, 1996. 23: 323.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8659030

351. Stohrer, M., et al. Bladder auto-augmentation--an alternative for enterocystoplasty: preliminary results. Neurourol Urodyn, 1995. 14: 11.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7742844

352. Stohrer, M., et al. Bladder autoaugmentation in adult patients with neurogenic voiding dysfunction. Spinal Cord, 1997. 35: 456.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9232751

353. Vainrib, M., et al. Differences in urodynamic study variables in adult patients with neurogenic bladder and myelomeningocele before and after augmentation enterocystoplasty. Neurourol Urodyn, 2013. 32: 250.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22965686

354. Krebs, J., et al. Functional outcome of supratrigonal cystectomy and augmentation ileocystoplasty in adult patients with refractory neurogenic lower urinary tract dysfunction. Neurourol Urodyn, 2016. 35.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25524480

355. Hoen, L., et al. Long-term effectiveness and complication rates of bladder augmentation in patients with neurogenic bladder dysfunction: A systematic review. Neurourol Urodyn, 2017. 07: 07.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28169459

356. Myers, J.B., et al. The effects of augmentation cystoplasty and botulinum toxin injection on patientNEURO- UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020 47 reported bladder function and quality of life among individuals with spinal cord injury performing clean intermittent catheterization. Neurourol Urodyn, 2019. 38: 285.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30375055

357. Mitsui, T., et al. Preoperative renal scar as a risk factor of postoperative metabolic acidosis following ileocystoplasty in patients with neurogenic bladder. Spinal Cord, 2014. 52: 292.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24469144

358. Perrouin-Verbe, M.A., et al. Long-term functional outcomes of augmentation cystoplasty in adult spina bifida patients: A single-center experience in a multidisciplinary team. Neurourol Urodyn, 2019. 38: 330.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30350892

359. Moreno, J.G., et al. Improved quality of life and sexuality with continent urinary diversion in quadriplegic women with umbilical stoma. Arch Phys Med Rehabil, 1995. 76: 758.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7632132

360. Peterson, A.C., et al. Urinary diversion in patients with spinal cord injury in the United States. Urology, 2012. 80: 1247.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23206770

361. Sylora, J.A., et al. Intermittent self-catheterization by quadriplegic patients via a catheterizable Mitrofanoff channel. J Urol, 1997. 157: 48.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8976213

362. Van Savage, J.G., et al. Transverse retubularized sigmoidovesicostomy continent urinary diversion to the umbilicus. J Urol, 2001. 166: 644.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11458110

363. Vanni, A.J., et al. Ileovesicostomy for the neurogenic bladder patient: outcome and cost comparison of open and robotic assisted techniques. Urology, 2011. 77: 1375.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21146864

364. Wiener, J.S., et al. Bladder augmentation versus urinary diversion in patients with spina bifida in the United States. J Urol, 2011. 186: 161.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21575969

365. Phe, V., et al. Continent catheterizable tubes/stomas in adult neuro-urological patients: A systematic review. Neurourol Urodyn, 2017.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28139848

366. Atan, A., et al. Advantages and risks of ileovesicostomy for the management of neuropathic bladder. Urology, 1999. 54: 636.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10510920

367. Cass, A.S., et al. A 22-year followup of ileal conduits in children with a neurogenic bladder. J Urol, 1984. 132: 529.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6471190

368. Hald, T., et al. Vesicostomy--an alternative urine diversion operation. Long term results. Scand J Urol Nephrol, 1978. 12: 227.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/725543

369. Schwartz, S.L., et al. Incontinent ileo-vesicostomy urinary diversion in the treatment of lower urinary tract dysfunction. J Urol, 1994. 152: 99.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8201699

370. Sakhri, R., et al. [Laparoscopic cystectomy and ileal conduit urinary diversion for neurogenic bladders and related conditions. Morbidity and better quality of life]. Prog Urol, 2015. 25: 342.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25726693

371. Herschorn, S., et al. Urinary undiversion in adults with myelodysplasia: long-term followup. J Urol, 1994. 152: 329.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8015064

372. Mukai, S., et al. Retrospective study for risk factors for febrile UTI in spinal cord injury patients with routine concomitant intermittent catheterization in outpatient settings. Spinal Cord, 2016. 54: 69.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26458969

373. Vasudeva, P., et al. Factors implicated in pathogenesis of urinary tract infections in neurogenic bladders: some revered, few forgotten, others ignored. Neurourol Urodyn, 2014. 33: 95.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23460489

374. Lenherr, S.M., et al. Glycemic Control and Urinary Tract Infections in Women with Type 1 Diabetes: Results from the DCCT/EDIC. J Urol, 2016. 196: 1129.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27131462

375. Bakke, A., et al. Bacteriuria in patients treated with clean intermittent catheterization. Scand J Infect Dis, 1991. 23: 577. 48 NEURO-UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1767253

376. Waites, K.B., et al. Epidemiology and risk factors for urinary tract infection following spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil, 1993. 74: 691.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8328888

377. Nicolle, L.E., et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. Clin Infect Dis, 2005. 40: 643.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15714408

378. Pannek, J. Treatment of urinary tract infection in persons with spinal cord injury: guidelines, evidence, and clinical practice. A questionnaire-based survey and review of the literature. J Spinal Cord Med, 2011. 34: 11.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21528621

379. Alavinia, S.M., et al. Enhancing quality practice for prevention and diagnosis of urinary tract infection during inpatient spinal cord rehabilitation. J Spinal Cord Med, 2017. 40: 803.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28872426

380. Deville, W.L., et al. The urine dipstick test useful to rule out infections. A meta-analysis of the accuracy. BMC Urol, 2004. 4: 4.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15175113

381. Hoffman, J.M., et al. Nitrite and leukocyte dipstick testing for urinary tract infection in individuals with spinal cord injury. J Spinal Cord Med, 2004. 27: 128.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15162883

382. Biering-Sorensen, F., et al. Urinary tract infections in patients with spinal cord lesions: treatment and prevention. Drugs, 2001. 61: 1275.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11511022

383. Everaert, K., et al. Urinary tract infections in spinal cord injury: prevention and treatment guidelines. Acta Clin Belg, 2009. 64: 335.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19810421

384. Clark, R., et al. The ability of prior urinary cultures results to predict future culture results in neurogenic bladder patients. Neurourol Urodyn, 2018. 37: 2645.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29799144

385. Pannek, J., et al. Treatment of Complicated Urinary Tract Infections in Individuals with Chronic Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction: Are Antibiotics Mandatory? Urologia Int, 2018.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29649808

386. Del Popolo, G., et al. Recurrent bacterial symptomatic cystitis: A pilot study on a new natural option for treatment. Arch Ital Urol Androl, 2018. 9: 101.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29974728

387. Jia, C., et al. Detrusor botulinum toxin A injection significantly decreased urinary tract infection in patients with traumatic spinal cord injury. Spinal Cord, 2013. 51: 487.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23357928

388. Waites, K.B., et al. Evaluation of 3 methods of bladder irrigation to treat bacteriuria in persons with neurogenic bladder. J Spinal Cord Med, 2006. 29: 217.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16859225

389. Gallien, P., et al. Cranberry versus placebo in the prevention of urinary infections in multiple sclerosis: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. Mult Scler, 2014. 20: 1252.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24402038

390. Toh, S.L., et al. Probiotics [LGG-BB12 or RC14-GR1] versus placebo as prophylaxis for urinary tract infection in persons with spinal cord injury [ProSCIUTTU]: a randomised controlled trial. Spinal Cord, 2019. 57: 550.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30814670

391. Lee, B.S., et al. Methenamine hippurate for preventing urinary tract infections. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 10: CD003265.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23076896

392. Günther, M., et al. Harnwegsinfektprophylaxe. Urinansäuerung mittels L-Methionin bei neurogener Blasenfunktionsstörung. Urologe B, 2002. 42: 218.
https://link.springer.com/article/10.1007/s00131-002-0207-x

393. Hachen, H.J. Oral immunotherapy in paraplegic patients with chronic urinary tract infections: a double-blind, placebo-controlled trial. J Urol, 1990. 143: 759.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2179584

394. Krebs, J., et al. Effects of oral immunomodulation therapy on urinary tract infections in individuals with chronic spinal cord injury-A retrospective cohort study. Neurourol Urodyn, 2018. NEURO-UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020 49
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30350886

395. Poirier, C., et al. Prevention of urinary tract infections by antibiotic cycling in spinal cord injury patients and low emergence of multidrug resistant bacteria. Medecine et Maladies Infectieuses, 2016. 16: 16.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27321478

396. Darouiche, R.O., et al. Multicenter randomized controlled trial of bacterial interference for prevention of urinary tract infection in patients with neurogenic bladder. Urology, 2011. 78: 341.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21683991

397. Pannek, J., et al. Usefulness of classical homeopathy for the prophylaxis of recurrent urinary tract infections in individuals with chronic neurogenic lower urinary tract dysfunction. J Spinal Cord Med, 2018: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29485355

398. Cox, L., et al. Gentamicin bladder instillations decrease symptomatic urinary tract infections in neurogenic bladder patients on intermittent catheterization. Can Urol Assoc J, 2017. 11: E350.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29382457

399. Pannek, J., et al. Usefulness of classical homoeopathy for the prevention of urinary tract infections in patients with neurogenic bladder dysfunction: A case series. Indian J Res Homoeopathy, 2014. 8: 31.
http://www.ijrh.org/article.asp?issn=0974-7168;year=2014;volume=8;issue=1;spage=31;epage=36

400. ; aulast=Pannek 400. Rees, P.M., et al. Sexual function in men and women with neurological disorders. Lancet, 2007. 369: 512.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17292771

401. Lombardi, G., et al. Management of sexual dysfunction due to central nervous system disorders: a systematic review. BJU Int, 2015. 115 Suppl 6: 47.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26193811

402. Jungwirth, A., et al., EAU Guidelines on Male Infertility, in Presented at the 30th Annual Congress in Madrid. 2015.
https://uroweb.org/guideline/male-infertility/?type=archive

403. Hatzimouratidis, K., et al., EAU guidelines on Male Sexual Dysfunction and Premature Ejaculation., in Presented at the 30th Annual Congress in Madrid. 2014.
https://uroweb.org/guideline/male-sexual-dysfunction/?type=archive

404. Foley, F.W., Sexuality, In: Multiple Sclerosis: A Guide for Families. Kalb. RC., Editor. 2006, Demos Medical Publishing: New York, USA.

405. Annon, J.S., PLISSIT Therapy, In: Handbook of Innovative Psychotherapies. R. Corsini, Editor. 1981, Wiley & Sons: New York.

406. Fragala, E., et al. Relationship between urodynamic findings and sexual function in multiple sclerosis patients with lower urinary tract dysfunction. Eur J Neurol, 2015. 22: 485.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25410608

407. Game, X., et al. Sexual function of young women with myelomeningocele. J Pediatr Urol, 2014. 10: 418.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23992838

408. 't Hoen, A., et al. A Quality Assessment of Patient-Reported Outcome Measures for Sexual Function in Neurologic Patients Using the Consensus-based Standards for the Selection of Health Measurement Instruments Checklist: A Systematic Review. Eur Urol Focus, 2016.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28753768

409. Chen, L., et al. Phosphodiesterase 5 Inhibitors for the Treatment of Erectile Dysfunction: A Trade-off Network Meta-analysis. Eur Urol, 2015. 68: 674.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25817916

410. Lombardi, G., et al. Ten years of phosphodiesterase type 5 inhibitors in spinal cord injured patients. J Sex Med, 2009. 6: 1248.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19210710

411. Lombardi, G., et al. Treating erectile dysfunction and central neurological diseases with oral phosphodiesterase type 5 inhibitors. Review of the literature. J Sex Med, 2012. 9: 970.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22304626

412. Cardenas, D.D., et al. Two phase 3, multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trials of fampridine-SR for treatment of spasticity in chronic spinal cord injury. Spinal Cord, 2014. 52: 70.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24216616

413. Strebel, R.T., et al. Apomorphine sublingual as primary or secondary treatment for erectile dysfunction in patients with spinal cord injury. BJU Int, 2004. 93: 100. 50 NEURO-UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14678378

414. Pohanka, M., et al. The long-lasting improvement of sexual dysfunction in patients with advanced, fluctuating Parkinson's disease induced by pergolide: evidence from the results of an open, prospective, one-year trial. Parkinsonism Relat Disord, 2005. 11: 509.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15994112

415. Chancellor, M.B., et al. Prospective comparison of topical minoxidil to vacuum constriction device and intracorporeal papaverine injection in treatment of erectile dysfunction due to spinal cord injury. Urology, 1994. 43: 365.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8134992

416. Cookson, M.S., et al. Long-term results with vacuum constriction device. J Urol, 1993. 149: 290.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8426404

417. Denil, J., et al. Vacuum erection device in spinal cord injured men: patient and partner satisfaction. Arch Phys Med Rehabil, 1996. 77: 750.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8702367

418. Levine, L.A. External devices for treatment of erectile dysfunction. Endocrine, 2004. 23: 157.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15146095

419. Levine, L.A., et al. Vacuum constriction and external erection devices in erectile dysfunction. Urol Clin North Am, 2001. 28: 335.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11402585

420. Bella, A.J., et al. Intracavernous pharmacotherapy for erectile dysfunction. Endocrine, 2004. 23: 149.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15146094

421. Bodner, D.R., et al. The application of intracavernous injection of vasoactive medications for erection in men with spinal cord injury. J Urol, 1987. 138: 310.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3599245

422. Deforge, D., et al. Male erectile dysfunction following spinal cord injury: a systematic review. Spinal Cord, 2006. 44: 465.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16317419

423. Dinsmore, W.W., et al. Treating men with predominantly nonpsychogenic erectile dysfunction with intracavernosal vasoactive intestinal polypeptide and phentolamine mesylate in a novel auto-injector system: a multicentre double-blind placebo-controlled study. BJU Int, 1999. 83: 274.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10233493

424. Hirsch, I.H., et al. Use of intracavernous injection of prostaglandin E1 for neuropathic erectile dysfunction. Paraplegia, 1994. 32: 661.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7831071

425. Kapoor, V.K., et al. Intracavernous papaverine for impotence in spinal cord injured patients. Paraplegia, 1993. 31: 675.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8259331

426. Vidal, J., et al. Intracavernous pharmacotherapy for management of erectile dysfunction in multiple sclerosis patients. Rev Neurol, 1995. 23: 269.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7497173

427. Bodner, D.R., et al. Intraurethral alprostadil for treatment of erectile dysfunction in patients with spinal cord injury. Urology, 1999. 53: 199.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9886612

428. Gross, A.J., et al. Penile prostheses in paraplegic men. Br J Urol, 1996. 78: 262.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8813925

429. Kimoto, Y., et al. Penile prostheses for the management of the neuropathic bladder and sexual dysfunction in spinal cord injury patients: long term follow up. Paraplegia, 1994. 32: 336.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8058351

430. Zermann, D.H., et al. Penile prosthetic surgery in neurologically impaired patients: long-term followup. J Urol, 2006. 175: 1041.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469612

431. Fode, M., et al. Male sexual dysfunction and infertility associated with neurological disorders. Asian J Androl, 2012. 14: 61.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22138899

432. Lim, T.C., et al. A simple technique to prevent retrograde ejaculation during assisted ejaculation. Paraplegia, 1994. 32: 142.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8008416

433. Philippon, M., et al. Successful pregnancies and healthy live births using frozen-thawed sperm retrieved by a new modified Hotchkiss procedure in males with retrograde ejaculation: first case series. Basic Clin Androl, 2015. 25: 5. NEURO-UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020 51
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26034605

434. Arafa, M.M., et al. Prostatic massage: a simple method of semen retrieval in men with spinal cord injury. Int J Androl, 2007. 30: 170.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17298549

435. Kolettis, P.N., et al. Fertility outcomes after electroejaculation in men with spinal cord injury. Fertil Steril, 2002. 78: 429.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12137889

436. Chehensse, C., et al. The spinal control of ejaculation revisited: a systematic review and metaanalysis of anejaculation in spinal cord injured patients. Hum Reprod Update, 2013. 19: 507.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23820516

437. Beretta, G., et al. Reproductive aspects in spinal cord injured males. Paraplegia, 1989. 27: 113.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2717193

438. Brackett, N.L., et al. Application of 2 vibrators salvages ejaculatory failures to 1 vibrator during penile vibratory stimulation in men with spinal cord injuries. J Urol, 2007. 177: 660.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17222653

439. Sonksen, J., et al. Ejaculation induced by penile vibratory stimulation in men with spinal cord injuries. The importance of the vibratory amplitude. Paraplegia, 1994. 32: 651.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7831070

440. Claydon, V.E., et al. Cardiovascular responses to vibrostimulation for sperm retrieval in men with spinal cord injury. J Spinal Cord Med, 2006. 29: 207.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16859224

441. Ekland, M.B., et al. Incidence of autonomic dysreflexia and silent autonomic dysreflexia in men with spinal cord injury undergoing sperm retrieval: implications for clinical practice. J Spinal Cord Med, 2008. 31: 33.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18533409

442. Soler, J.M., et al. Midodrine improves ejaculation in spinal cord injured men. J Urol, 2007. 178: 2082.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17869290

443. Pecori, C., et al. Paternal therapy with disease modifying drugs in multiple sclerosis and pregnancy outcomes: a prospective observational multicentric study. BMC Neurol, 2014. 14: 114.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24884599

444. Brackett, N.L., et al. Treatment of infertility in men with spinal cord injury. Nat Rev Urol, 2010. 7: 162.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20157304

445. Raviv, G., et al. Testicular sperm retrieval and intra cytoplasmic sperm injection provide favorable outcome in spinal cord injury patients, failing conservative reproductive treatment. Spinal Cord, 2013. 51: 642.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23689394

446. Schatte, E.C., et al. Treatment of infertility due to anejaculation in the male with electroejaculation and intracytoplasmic sperm injection. J Urol, 2000. 163: 1717.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799167

447. Shieh, J.Y., et al. A protocol of electroejaculation and systematic assisted reproductive technology achieved high efficiency and efficacy for pregnancy for anejaculatory men with spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil, 2003. 84: 535.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12690592

448. Taylor, Z., et al. Contribution of the assisted reproductive technologies to fertility in males suffering spinal cord injury. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 1999. 39: 84.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10099757

449. Rutkowski, S.B., et al. The influence of bladder management on fertility in spinal cord injured males. Paraplegia, 1995. 33: 263.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7630651

450. Hamed, S.A., et al. Seminal fluid analysis and testicular volume in adults with epilepsy receiving valproate. J Clin Neurosci, 2015. 22: 508.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25636832

451. Ohl, D.A., et al. Electroejaculation versus vibratory stimulation in spinal cord injured men: sperm quality and patient preference. J Urol, 1997. 157: 2147.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9146603

452. Brackett, N.L., et al. Semen quality of spinal cord injured men is better when obtained by vibratory stimulation versus electroejaculation. J Urol, 1997. 157: 151.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8976239

453. Brackett, N.L., et al. Semen retrieval in men with spinal cord injury is improved by interrupting current delivery during electroejaculation. J Urol, 2002. 167: 201. 52 NEURO-UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11743305

454. DeForge, D., et al. Fertility following spinal cord injury: a systematic review. Spinal Cord, 2005. 43: 693.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15951744

455. Ferreiro-Velasco, M.E., et al. Sexual issues in a sample of women with spinal cord injury. Spinal Cord, 2005. 43: 51.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15303115

456. Kreuter, M., et al. Sexuality and sexual life in women with spinal cord injury: a controlled study. J Rehabil Med, 2008. 40: 61.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18176739

457. Kreuter, M., et al. Sexual adjustment and quality of relationship in spinal paraplegia: a controlled study. Arch Phys Med Rehabil, 1996. 77: 541.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8831469

458. Szymanski, K.M., et al. Sexual identity and orientation in adult men and women with spina bifida. J Pediatr Rehabil Med, 2017. 10: 313.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29125522

459. Kessler, T.M., et al. Sexual dysfunction in multiple sclerosis. Expert Rev Neurother, 2009. 9: 341.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19271943

460. Lew-Starowicz, M., et al. Prevalence of Sexual Dysfunctions Among Women with Multiple Sclerosis. Sex Disabil, 2013. 31: 141.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23704801

461. Reitz, A., et al. Impact of spinal cord injury on sexual health and quality of life. Int J Impot Res, 2004. 16: 167.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14973522

462. Harrison, J., et al. Factors associated with sexual functioning in women following spinal cord injury. Paraplegia, 1995. 33: 687.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8927405

463. Westgren, N., et al. Sexuality in women with traumatic spinal cord injury. Acta Obstet Gynecol Scand, 1997. 76: 977.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9435740

464. Fruhauf, S., et al. Efficacy of psychological interventions for sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis. Arch Sex Behav, 2013. 42: 915.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23559141

465. Alexander, M., et al. Spinal cord injuries and orgasm: a review. J Sex Marital Ther, 2008. 34: 308.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18576233

466. Sipski, M.L., et al. Physiologic parameters associated with sexual arousal in women with incomplete spinal cord injuries. Arch Phys Med Rehabil, 1997. 78: 305.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9084355

467. Sipski, M.L., et al. Sexual arousal and orgasm in women: effects of spinal cord injury. Ann Neurol, 2001. 49: 35.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11198294

468. McAlonan, S. Improving sexual rehabilitation services: the patient's perspective. Am J Occup Ther, 1996. 50: 826.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8947375

469. Schopp, L.H., et al. Impact of comprehensive gynecologic services on health maintenance behaviours among women with spinal cord injury. Disabil Rehabil, 2002. 24: 899.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12519485

470. Sukumaran, S.C., et al. Polytherapy increases the risk of infertility in women with epilepsy. Neurology, 2010. 75: 1351.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20938026

471. Axel, S.J. Spinal cord injured women's concerns: menstruation and pregnancy. Rehabil Nurs, 1982. 7: 10.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6921826

472. Jackson, A.B., et al. A multicenter study of women's self-reported reproductive health after spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil, 1999. 80: 1420.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10569436

473. Baker, E.R., et al. Pregnancy in spinal cord injured women. Arch Phys Med Rehabil, 1996. 77: 501.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8629929

474. Baker, E.R., et al. Risks associated with pregnancy in spinal cord-injured women. Obstet Gynecol, 1992. 80: 425. NEURO-UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020 53
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1495699

475. Bertschy, S., et al. Delivering care under uncertainty: Swiss providers' experiences in caring for women with spinal cord injury during pregnancy and childbirth - an expert interview study. BMC Pregnancy Childbirth, 2016. 16: 181.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27443838

476. Le Liepvre, H., et al. Pregnancy in spinal cord-injured women, a cohort study of 37 pregnancies in 25 women. Spinal Cord, 2017. 55: 167.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27670808

477. Skowronski, E., et al. Obstetric management following traumatic tetraplegia: case series and literature review. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2008. 48: 485.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19032665

478. Cross, L.L., et al. Pregnancy, labor and delivery post spinal cord injury. Paraplegia, 1992. 30: 890.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1287543

479. Hughes, S.J., et al. Management of the pregnant woman with spinal cord injuries. Br J Obstet Gynaecol, 1991. 98: 513.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1873238

480. Dannels, A., et al. The perimenopause experience for women with spinal cord injuries. SCI Nurs, 2004. 21: 9.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15176344

481. Vukusic, S., et al. Multiple sclerosis and pregnancy in the 'treatment era'. Nat Rev Neurol, 2015. 11: 280.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25896084

482. Amato, M.P., et al. Management of pregnancy-related issues in multiple sclerosis patients: the need for an interdisciplinary approach. Neurol Sci, 2017. 38: 1849.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28770366

483. Delaney, K.E., et al. Multiple sclerosis and sexual dysfunction: A need for further education and interdisciplinary care. NeuroRehabilitation, 2017. 41: 317.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29036844

484. Bove, R., et al. Management of multiple sclerosis during pregnancy and the reproductive years: a systematic review. Obstet Gynecol, 2014. 124: 1157.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25415167

485. Przydacz, M., et al. Recommendations for urological follow-up of patients with neurogenic bladder secondary to spinal cord injury. Int Urol Nephrol, 2018. 50: 1005.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29569211

486. Abrams, P., et al. A proposed guideline for the urological management of patients with spinal cord injury. BJU Int, 2008. 101: 989.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18279449

487. Pannek, J., et al. Clinical usefulness of ultrasound assessment of detrusor wall thickness in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction due to spinal cord injury: Urodynamics made easy? World J Urol, 2013. 31: 659.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23073657

488. Silva, J.A., et al. Association between the bladder wall thickness and urodynamic findings in patients with spinal cord injury. World J Urol, 2015. 33: 131.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24573904

489. Veenboer, P.W., et al. Diagnostic accuracy of Tc-99m DMSA scintigraphy and renal ultrasonography for detecting renal scarring and relative function in patients with spinal dysraphism. Neurourol Urodyn, 2015. 34: 513.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24706504

490. Ismail, S., et al. Prevalence, management, and prognosis of bladder cancer in patients with neurogenic bladder: A systematic review. Neurourol Urodyn, 2018. 37: 1386.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29168217

491. 491. Lewis, J., et al. A framework for transitioning patients from pediatric to adult health settings for patients with neurogenic bladder. Neurourol Urodyn, 2017. 36: 973.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27276694

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К КЛИНИЧЕСКМЕ РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО СЕКСУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ И РЕПРОДУКТИВНОМУ ЗДОРОВЬЮ

1. Guyatt, G.H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336: 924.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18436948

2. Guyatt, G.H., et al. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? BMJ, 2008. 336: 995.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18456631

3. Bob Philips, C.B., et al. Modified from Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (March 2009). Updated Jeremy Howick March 2009.2014.
https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidencemarch-2009/

4. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336: 1049.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18467413

5. Salonia, A., et al. Paediatric and adult-onset male hypogonadism. Nat Rev Dis Primers, 2019. 5: 38.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31147553

6. Nieschlag, E., et al. , Andrology: male reproductive health and dysfunction. 3rd edn. 2010, Heidelberg.

7. Khera, M., et al. Diagnosis and Treatment of Testosterone Deficiency: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). J Sex Med, 2016. 13: 1787.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27914560
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020 145

8. Wu, F.C., et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. J Clin Endocrinol Metab, 2008. 93: 2737.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18270261

9. Araujo, A.B., et al. Clinical review: Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab, 2011. 96: 3007.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21816776

10. Wu, F.C., et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. N Engl J Med, 2010. 363: 123.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20554979

11. Zarotsky, V., et al. Systematic literature review of the risk factors, comorbidities, and consequences of hypogonadism in men. Andrology, 2014. 2: 819.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25269643

12. Haring, R., et al. Low serum testosterone levels are associated with increased risk of mortality in a population-based cohort of men aged 20-79. Eur Heart J, 2010. 31: 1494.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20164245

13. Ding, E.L., et al. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Jama, 2006. 295: 1288.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16537739

14. Kapoor, D., et al. Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. Diabetes Care, 2007. 30: 911.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17392552

15. Bonomi, M., et al. Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. J Endocrinol Invest, 2017. 40: 123.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27644703

16. Kanakis, G.A., et al. Klinefelter syndrome: more than hypogonadism. Metabolism, 2018. 86: 135.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29382506

17. Aksglaede, L., et al. 47,XXY Klinefelter syndrome: clinical characteristics and age-specific recommendations for medical management. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2013. 163c: 55.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23345262

18. Bojesen, A., et al. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. J Clin Endocrinol Metab, 2003. 88: 622.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12574191

19. Kelly, D.M., et al. Testosterone and obesity. Obes Rev, 2015. 16: 581.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25982085

20. Corona, G., et al. Endocrinologic Control of Men’s Sexual Desire and Arousal/Erection. J Sex Med, 2016. 13: 317.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26944463

21. Corona, G., et al. Therapy of endocrine disease: Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis study. Eur J Endocrinol, 2016. 174: R99.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26537862

22. Muller, M., et al. Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men. J Clin Endocrinol Metab, 2005. 90: 2618.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15687322

23. Dhindsa, S., et al. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab, 2004. 89: 5462.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15531498

24. Jones, T.H., et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). Diabetes Care, 2011. 34: 828.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21386088

25. Kalinchenko, S.Y., et al. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study. Clin Endocrinol (Oxf), 2010. 73: 602.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20718771

26. Groti, K., et al. The impact of testosterone replacement therapy on glycemic control, vascular function, and components of the metabolic syndrome in obese hypogonadal men with type 2 diabetes. Aging Male, 2018. 21: 158.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29708829146
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020

27. Hackett, G., et al. Testosterone replacement therapy improves metabolic parameters in hypogonadal men with type 2 diabetes but not in men with coexisting depression: the BLAST study. J Sex Med, 2014. 11: 840.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24308723

28. Yassin, A., et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism Prevents Progression From Prediabetes to Type 2 Diabetes: Eight-Year Data From a Registry Study. Diabetes Care, 2019. 42: 1104.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30862651

29. Kapoor, D., et al. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. Eur J Endocrinol, 2006. 154: 899.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16728551

30. Hackett, G., et al. Long-term testosterone therapy in type 2 diabetes is associated with reduced mortality without improvement in conventional cardiovascular risk factors. BJU Int, 2019. 123: 519.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30216622

31. Muraleedharan, V., et al. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. Eur J Endocrinol, 2013. 169: 725.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23999642

32. Hackett, G., et al. Testosterone undecanoate improves sexual function in men with type 2 diabetes and severe hypogonadism: results from a 30-week randomized placebo-controlled study. BJU Int, 2016. 118: 804.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27124889

33. Miller, W.L., et al. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. Endocr Rev, 2011. 32: 81.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21051590

34. Santi, D., et al. , Primary and Secondary Hypogonadism, In: Endocrinology of the Testis and Male Reproduction, M. Simoni & I.T. Huhtaniemi, Editors. 2017, Springer International Publishing: Cham.

35. Morelli, A., et al. Which patients with sexual dysfunction are suitable for testosterone replacement therapy? J Endocrinol Invest, 2007. 30: 880.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18075293

36. Oesterling, J.E., et al. The inability of adrenal androgens to stimulate the adult human prostate: an autopsy evaluation of men with hypogonadotropic hypogonadism and panhypopituitarism. J Urol, 1986. 136: 1030.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2945933

37. Young, J., et al. Panhypopituitarism as a model to study the metabolism of dehydroepiandrosterone (DHEA) in humans. J Clin Endocrinol Metab, 1997. 82: 2578.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9253337

38. Rochira, V., et al. Aromatase deficiency in men: a clinical perspective. Nat Rev Endocrinol, 2009. 5: 559.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19707181

39. Rosner, W., et al. Toward excellence in testosterone testing: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab, 2010. 95: 4542.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20926540

40. Stanworth, R.D., et al. Statin therapy is associated with lower total but not bioavailable or free testosterone in men with type 2 diabetes. Diabetes Care, 2009. 32: 541.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19114614

41. Skowron, K.J., et al. Steroid receptor/coactivator binding inhibitors: An update. Mol Cell Endocrinol, 2019. 493: 110471.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31163202

42. Francomano, D., et al. CAG repeat testing of androgen receptor polymorphism: is this necessary for the best clinical management of hypogonadism? J Sex Med, 2013. 10: 2373.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23844628

43. Zitzmann, M. Pharmacogenetics of testosterone replacement therapy. Pharmacogenomics, 2009. 10: 1341.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19663677

44. Stanworth, R.D., et al. The role of androgen receptor CAG repeat polymorphism and other factors which affect the clinical response to testosterone replacement in metabolic syndrome and type 2 diabetes: TIMES2 sub-study. Eur J Endocrinol, 2014. 170: 193.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24165020
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020 147

45. She, Z.Y., et al. Sry and SoxE genes: How they participate in mammalian sex determination and gonadal development? Semin Cell Dev Biol, 2017. 63: 13.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27481580

46. Birnbaum, W., et al. Sex hormone replacement in disorders of sex development. Endocr Dev, 2014. 27: 149.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25247652

47. Richmond, E.J., et al. Male pubertal development and the role of androgen therapy. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2007. 3: 338.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17377616

48. Rochira, V., et al. The endocrine role of estrogens on human male skeleton. Int J Endocrinol, 2015. 2015: 165215.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25873947

49. Rastrelli, G., et al. How to define hypogonadism? Results from a population of men consulting for sexual dysfunction. J Endocrinol Invest, 2016. 39: 473.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26733213

50. Tobiansky, D.J., et al. Androgen Regulation of the Mesocorticolimbic System and Executive Function. Front Endocrinol (Lausanne), 2018. 9: 279.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29922228

51. Isidori, A.M., et al. A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: from pathophysiology to treatment-a systematic review. Eur Urol, 2014. 65: 99.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24050791

52. Vignozzi, L., et al. Estrogen mediates metabolic syndrome-induced erectile dysfunction: a study in the rabbit. J Sex Med, 2014. 11: 2890.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25243860

53. Corona, G., et al. The hormonal control of ejaculation. Nat Rev Urol, 2012. 9: 508.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22869001

54. Giannetta, E., et al. Subclinical male hypogonadism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2012. 26: 539.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22863395

55. Tajar, A., et al. Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: evidence from the European Male Ageing Study. J Clin Endocrinol Metab, 2010. 95: 1810.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20173018

56. Grossmann, M., et al. A Perspective on Middle-Aged and Older Men With Functional Hypogonadism: Focus on Holistic Management. J Clin Endocrinol Metab, 2017. 102: 1067.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28359097

57. Mohr, B.A., et al. Normal, bound and nonbound testosterone levels in normally ageing men: results from the Massachusetts Male Ageing Study. Clin Endocrinol (Oxf), 2005. 62: 64.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15638872

58. Guay, A., et al. Does early morning versus late morning draw time influence apparent testosterone concentration in men aged > or =45 years? Data from the Hypogonadism In Males study. Int J Impot Res, 2008. 20: 162.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17637790

59. Travison, T.G., et al. Harmonized Reference Ranges for Circulating Testosterone Levels in Men of Four Cohort Studies in the United States and Europe. J Clin Endocrinol Metab, 2017. 102: 1161.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28324103

60. Gagliano-Juca, T., et al. Oral glucose load and mixed meal feeding lowers testosterone levels in healthy eugonadal men. Endocrine, 2019. 63: 149.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30191441

61. Huhtaniemi, I.T., et al. Comparison of serum testosterone and estradiol measurements in 3174 European men using platform immunoassay and mass spectrometry; relevance for the diagnostics in aging men. Eur J Endocrinol, 2012. 166: 983.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22423144

62. Vermeulen, A., et al. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. J Clin Endocrinol Metab, 1999. 84: 3666.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10523012

63. Corona, G., et al. Meta-analysis of Results of Testosterone Therapy on Sexual Function Based on International Index of Erectile Function Scores. Eur Urol, 2017. 72: 1000.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28434676148
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020

64. Boeri, L., et al. Does Calculated Free Testosterone Overcome Total Testosterone in Protecting From Sexual Symptom Impairment? Findings of a Cross-Sectional Study. J Sex Med, 2017. 14: 1549.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29198510

65. Bhasin, S., et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab, 2018. 103: 1715.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29562364

66. Isidori, A.M., et al. Outcomes of androgen replacement therapy in adult male hypogonadism: recommendations from the Italian society of endocrinology. J Endocrinol Invest, 2015. 38: 103.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25384570

67. Dalvi, M., et al. The prevalence of structural pituitary abnormalities by MRI scanning in men presenting with isolated hypogonadotrophic hypogonadism. Clin Endocrinol (Oxf), 2016. 84: 858.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26733239

68. Molitch, M.E. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. Jama, 2017. 317: 516.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28170483

69. Millar, A.C., et al. Predicting low testosterone in aging men: a systematic review. Cmaj, 2016. 188: E321.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27325129

70. Rastrelli, G., et al. Testosterone and Benign Prostatic Hyperplasia. Sex Med Rev, 2019. 7: 259.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30803920

71. Corona, G., et al. Testosterone treatment and cardiovascular and venous thromboembolism risk: what is 'new'? J Investig Med, 2017. 65: 964.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28495861

72. Gagnon, D.R., et al. Hematocrit and the risk of cardiovascular disease--the Framingham study: a 34-year follow-up. Am Heart J, 1994. 127: 674.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8122618

73. Colpi, G.M., et al. European Academy of Andrology guideline Management of oligo-asthenoteratozoospermia. Andrology, 2018. 6: 513.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30134082

74. Corona, G., et al. The pharmacotherapy of male hypogonadism besides androgens. Expert Opin Pharmacother, 2015. 16: 369.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25523084

75. Mirone, V., et al. European Association of Urology Position Statement on the Role of the Urologist in the Management of Male Hypogonadism and Testosterone Therapy. Eur Urol, 2017. 72: 164.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28249799

76. Nieschlag, E. Late-onset hypogonadism (LOH): a concept comes of age. Andrology, 2019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31639279

77. Huo, S., et al. Treatment of Men for "Low Testosterone": A Systematic Review. PLoS One, 2016. 11: e0162480.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27655114

78. Rastrelli, G., et al. Testosterone Replacement Therapy for Sexual Symptoms. Sex Med Rev, 2019. 7: 464.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30803919

79. Elliott, J., et al. Testosterone therapy in hypogonadal men: a systematic review and network metaanalysis. BMJ Open, 2017. 7: e015284.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29150464

80. Rosen, R.C., et al. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urology, 1997. 49: 822.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9187685

81. Snyder, P.J., et al. Lessons From the Testosterone Trials. Endocr Rev, 2018. 39: 369.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29522088

82. Cunningham, G.R., et al. Testosterone Treatment and Sexual Function in Older Men With Low Testosterone Levels. J Clin Endocrinol Metab, 2016. 101: 3096.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27355400

83. Corona, G., et al. Obesity and late-onset hypogonadism. Mol Cell Endocrinol, 2015. 418 Pt 2: 120.
https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S030372071500338X

84. Corona, G., et al. Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis of observational studies. J Endocrinol Invest, 2016. 39: 967.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27241317

85. Traish, A.M. Testosterone and weight loss: the evidence. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2014. 21: 313.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25105998
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020 149

86. Saad, F., et al. Effects of long-term treatment with testosterone on weight and waist size in 411 hypogonadal men with obesity classes I-III: observational data from two registry studies. Int J Obes (Lond), 2016. 40: 162.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26219417

87. Rosen, R.C., et al. Quality of Life and Sexual Function Benefits of Long-Term Testosterone Treatment: Longitudinal Results From the Registry of Hypogonadism in Men (RHYME). J Sex Med, 2017. 14: 1104.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28781213

88. Smith, J.B., et al. Low Serum Testosterone in Outpatient Psychiatry Clinics: Addressing Challenges to the Screening and Treatment of Hypogonadism. Sex Med Rev, 2018. 6: 69.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29128270

89. Walther, A., et al. Association of Testosterone Treatment With Alleviation of Depressive Symptoms in Men: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Psych, 2019. 76: 31.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30427999

90. Nian, Y., et al. Testosterone replacement therapy improves health-related quality of life for patients with late-onset hypogonadism: a meta-analysis of randomized controlled trials. Andrologia, 2017. 49.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27389320

91. Rochira, V., et al. EAA clinical guideline on management of bone health in the andrological outpatient clinic. Andrology, 2018. 6: 272.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29499097

92. Isidori, A.M., et al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf), 2005. 63: 280.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16117815

93. Tracz, M.J., et al. Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. J Clin Endocrinol Metab, 2006. 91: 2011.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16720668

94. Nieschlag, E., et al. Mechanism in endocrinology: Medical consequences of doping with anabolic androgenic steroids: effects on reproductive functions. Eur J Endocrinol, 2015. 173: R47.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25805894

95. Steeves, J.A., et al. Cross-sectional association between physical activity and serum testosterone levels in US men: results from NHANES 1999-2004. Andrology, 2016. 4: 465.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26991734

96. Grossmann, M. Hypogonadism and male obesity: Focus on unresolved questions. Clin Endocrinol (Oxf), 2018. 89: 11.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29683196

97. Corona, G., et al. Body weight loss reverts obesity-associated hypogonadotropic hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol, 2013. 168: 829.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23482592

98. Corona G, et al. Treatment of Functional Hypogonadism Besides Pharmacological Substitution. World J Mens Health, 2019. 37: e49.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31496147

99. Pasquali R, et al. ESE Clinical Practice Guideline on Endocrine Work-up in Obesity. Eur J Endocrinol 2019.
https://www.ese-hormones.org/publications/guidelines/

100. Wittert, G., et al. Testosterone therapy to prevent type 2 diabetes mellitus in at-risk men (T4DM): Design and implementation of a double-blind randomized controlled trial. Diabetes, obesity & metabolism, 2018.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30520208

101. Corona, G., et al. Deciding Which Testosterone Therapy to Prescribe. J Sex Med, 2018. 15: 619.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29699752

102. Rastrelli, G., et al. Pharmacological management of late-onset hypogonadism. Expert Rev Clin Pharmacol, 2018. 11: 439.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29505313

103. Ohlander, S.J., et al. Erythrocytosis Following Testosterone Therapy. Sex Med Rev, 2018. 6: 77.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28526632

104. Corona, G., et al. Injectable testosterone undecanoate for the treatment of hypogonadism. Expert Opin Pharmacother, 2014. 15: 1903.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25080279150
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020

105. Rastrelli, G., et al. Factors affecting spermatogenesis upon gonadotropin-replacement therapy: a meta-analytic study. Andrology, 2014. 2: 794.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25271205

106. Rambhatla, A. The role of estrogen modulators in male hypogonadism and infertility. Rev Urol, 2016. 18: 66.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27601965

107. Fentiman, I.S. The endocrinology of male breast cancer. Endocr Relat Cancer, 2018. 25: R365.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29752333

108. Traish, A.M., et al. Impact of Testosterone Deficiency and Testosterone Therapy on Lower Urinary Tract Symptoms in Men with Metabolic Syndrome. World J Mens Health, 2018. 36: 199.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30079638

109. Okada, K. Improved Lower Urinary Tract Symptoms Associated With Testosterone Replacement Therapy in Japanese Men With Late-Onset Hypogonadism. Am J Mens Health, 2018: 1403.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27256990

110. Permpongkosol, S. Effects of 8-Year Treatment of Long-Acting Testosterone Undecanoate on Metabolic Parameters, Urinary Symptoms, Bone Mineral Density, and Sexual Function in Men With Late-Onset Hypogonadism. J Sex Med, 2016: 1199.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27436076

111. Debruyne, F.M., et al. Testosterone treatment is not associated with increased risk of prostate cancer or worsening of lower urinary tract symptoms: prostate health outcomes in the Registry of Hypogonadism in Men. BJU Int, 2017. 119: 216.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27409523

112. Rastrelli, G., et al. Predictors and clinical consequences of starting androgen therapy in men with low testosterone: results from the SIAMO-NOI registry. J Endocrinol Invest, 2016. 39: 695.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27037688

113. Calof, O.M., et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2005. 60: 1451.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16339333

114. Boyle, P., et al. Endogenous and exogenous testosterone and the risk of prostate cancer and increased prostate-specific antigen (PSA) level: a meta-analysis. BJU Int, 2016. 118: 731.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26779889

115. Cui, Y., et al. The effect of androgen-replacement therapy on prostate growth: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol, 2013. 64: 811.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23567065

116. Cui, Y., et al. The effect of testosterone replacement therapy on prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2014. 17: 132.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24445948

117. Fernandez-Balsells, M.M., et al. Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab, 2010. 95: 2560.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20525906

118. Guo, C., et al. Efficacy and safety of testosterone replacement therapy in men with hypogonadism: A meta-analysis study of placebo-controlled trials. Exp Ther Med, 2016. 11: 853.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26998003

119. Kang, D.Y., et al. The effect of testosterone replacement therapy on prostate-specific antigen (PSA) levels in men being treated for hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore), 2015. 94: e410.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25621688

120. Lopez, D.S. et al. Endogenous and exogenous testosterone and prostate cancer: decreased-, increased- or null-risk? Transl Androl Urol, 2017: 566.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28725600

121. Watts, E.L. et al. Low Free Testosterone and Prostate Cancer Risk: A Collaborative Analysis of 20 Prospective Studies. Eur Urol, 2018: 585.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30077399

122. Haider, A. et al. Incidence of Prostate Cancer in Hypogonadal Men Receiving Testosterone Therapy: Observations from 5-Year Median Followup of 3 Registries. J Urol, 2015: 80.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24980615

123. Wallis, C.J., et al. Survival and cardiovascular events in men treated with testosterone replacement therapy: an intention-to-treat observational cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol, 2016. 4: 498.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27165609
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020 151

124. Gray, H. et al. Recurrence of prostate cancer in patients receiving testosterone supplementation for hypogonadism. Am J Health-Syst Pharm, 2015: 536.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25788507

125. Teeling, F., et al. Testosterone Therapy for High-risk Prostate Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-analysis. Urology, 2019. 126: 16.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30244116

126. Kardoust Parizi, M., et al. Oncological safety of testosterone replacement therapy in prostate cancer survivors after definitive local therapy: A systematic literature review and meta-analysis. Urol Oncol, 2019. 37: 637.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31296421

127. Corona, G., et al. Endogenous Testosterone Levels and Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of Observational Studies. J Sex Med, 2018. 15: 1260.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30145097

128. Malkin, C.J., et al. Low serum testosterone and increased mortality in men with coronary heart disease. Heart, 2010. 96: 1821.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20959649

129. Jones, T.H. Testosterone deficiency: a risk factor for cardiovascular disease? Trends Endocrinol Metab, 2010. 21: 496.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20381374

130. Khaw, K.T., et al. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study. Circulation, 2007. 116: 2694.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18040028

131. Laughlin, G.A., et al. Low serum testosterone and mortality in older men. J Clin Endocrinol Metab, 2008. 93: 68.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17911176

132. Shores, M.M., et al. Low serum testosterone and mortality in male veterans. Arch Intern Med, 2006. 166: 1660.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16908801

133. Vikan, T., et al. Endogenous sex hormones and the prospective association with cardiovascular disease and mortality in men: the Tromso Study. Eur J Endocrinol, 2009. 161: 435.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19542243

134. Corona, G., et al. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. Eur J Endocrinol, 2011. 165: 687.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21852391

135. Keating, N.L., et al. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Clin Oncol, 2006. 24: 4448.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16983113

136. Ohlsson, C., et al. High serum testosterone is associated with reduced risk of cardiovascular events in elderly men. The MrOS (Osteoporotic Fractures in Men) study in Sweden. J Am Coll Cardiol, 2011. 58: 1674.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21982312

137. Soisson, V., et al. A J-shaped association between plasma testosterone and risk of ischemic arterial event in elderly men: the French 3C cohort study. Maturitas, 2013. 75: 282.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23706278

138. Snyder, P.J., et al. Effects of Testosterone Treatment in Older Men. N Engl J Med, 2016. 374: 611.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26886521

139. Srinivas-Shankar, U., et al. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, doubleblind, placebo-controlled study. J Clin Endocrinol Metab, 2010. 95: 639.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20061435

140. English, K.M., et al. Low-dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Circulation, 2000. 102: 1906.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11034937

141. Malkin, C.J., et al. Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: a double-blind randomized placebo controlled trial. Eur Heart J, 2006. 27: 57.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16093267

142. Mathur, A., et al. Long-term benefits of testosterone replacement therapy on angina threshold and atheroma in men. Eur J Endocrinol, 2009. 161: 443.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19542238152
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020

143. EMA. No consistent evidence of an increased risk of heart problems with testosterone medicines. 2014.
https://www.ema.europa.eu/en/news/no-consistent-evidence-increased-risk-heart-problemstestosterone

144. - medicines 144. FDA. Briefing Information for the September 17, 2014 Joint Meeting of the Bone, Reproductive and Urologic Drugs Advisory Committee (BRUDAC) and the Drug Safety and Risk Management (DSaRM) Advisory Committee Meeting.
https://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/

145. reproductivehealthdrugsadvisorycommittee/ucm530330.pdf 145. Alexander, G.C., et al. Cardiovascular Risks of Exogenous Testosterone Use Among Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Med, 2017. 130: 293.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27751897

146. Corona, G., et al. Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis. Expert Opin Drug Saf, 2014. 13: 1327.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25139126

147. Corona, G., et al. Testosterone and Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of Interventional Studies. J Sex Med, 2018. 15: 820.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29803351

148. Basaria, S., et al. Effects of Testosterone Administration for 3 Years on Subclinical Atherosclerosis Progression in Older Men With Low or Low-Normal Testosterone Levels: A Randomized Clinical Trial. Jama, 2015. 314: 570.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26262795

149. Budoff, M.J., et al. Testosterone Treatment and Coronary Artery Plaque Volume in Older Men With Low Testosterone. Jama, 2017. 317: 708.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28241355

150. Caminiti, G., et al. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure a double-blind, placebo-controlled, randomized study. J Am Coll Cardiol, 2009. 54: 919.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19712802

151. Pugh, P.J., et al. Testosterone treatment for men with chronic heart failure. Heart, 2004. 90: 446.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15020527

152. Sharma, R., et al. Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men. Eur Heart J, 2015. 36: 2706.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26248567

153. Brown, D.W., et al. Hematocrit and the risk of coronary heart disease mortality. Am Heart J, 2001. 142: 657.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11579356

154. Puddu, P.E., et al. Red blood cell count in short-term prediction of cardiovascular disease incidence in the Gubbio population study. Acta Cardiol, 2002. 57: 177.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12088175

155. Boffetta, P., et al. A U-shaped relationship between haematocrit and mortality in a large prospective cohort study. Int J Epidemiol, 2013. 42: 601.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23569195

156. Baillargeon, J., et al. Risk of Venous Thromboembolism in Men Receiving Testosterone Therapy. Mayo Clin Proc, 2015. 90: 1038.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26205547

157. Sharma, R., et al. Association Between Testosterone Replacement Therapy and the Incidence of DVT and Pulmonary Embolism: A Retrospective Cohort Study of the Veterans Administration Database. Chest, 2016. 150: 563.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27179907

158. Martinez, C., et al. Testosterone treatment and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. BMJ, 2016. 355: i5968.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27903495

159. Holmegard, H.N., et al. Endogenous sex hormones and risk of venous thromboembolism in women and men. J Thromb Haemost, 2014. 12: 297.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24329981

160. Glueck, C.J., et al. Testosterone therapy, thrombosis, thrombophilia, cardiovascular events. Metabolism, 2014. 63: 989.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24930993
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020 153

161. Smith, A.M., et al. Testosterone does not adversely affect fibrinogen or tissue plasminogen activator (tPA) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) levels in 46 men with chronic stable angina. Eur J Endocrinol, 2005. 152: 285.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15745938

162. Madaeva, I.M., et al. [Obstructive sleep apnea syndrome and age-related hypohonadism]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2017. 117: 79.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28777369

163. Hoyos, C.M., et al. Body compositional and cardiometabolic effects of testosterone therapy in obese men with severe obstructive sleep apnoea: a randomised placebo-controlled trial. Eur J Endocrinol, 2012. 167: 531.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22848006

164. Mottet, N., et al. Updated Guidelines for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Abiraterone Acetate Combined with Castration Is Another Standard. Eur Urol, 2017: S0302.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29103760

165. Eardley, I. The Incidence, Prevalence, and Natural History of Erectile Dysfunction. Sex Med Rev, 2013. 1: 3.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27784558

166. Feldman, H.A., et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol, 1994. 151: 54.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8254833

167. Braun, M., et al. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. Int J Impot Res, 2000. 12: 305.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11416833

168. Johannes, C.B., et al. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. J Urol, 2000. 163: 460.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10647654

169. Schouten, B.W., et al. Incidence rates of erectile dysfunction in the Dutch general population. Effects of definition, clinical relevance and duration of follow-up in the Krimpen Study. Int J Impot Res, 2005. 17: 58.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15510192

170. Capogrosso, P., et al. One patient out of four with newly diagnosed erectile dysfunction is a young man--worrisome picture from the everyday clinical practice. J Sex Med, 2013. 10: 1833.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23651423

171. Saitz, T.R., et al. The epidemiology of premature ejaculation. Transl Androl Urol, 2016. 5: 409.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27652213

172. Waldinger, M.D. The neurobiological approach to premature ejaculation. J Urol, 2002. 168: 2359.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12441918

173. Althof, S.E., et al. International Society for Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation. J Sex Med, 2010. 7: 2947.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21050394

174. Hatzimouratidis, K., et al. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. Eur Urol, 2010. 57: 804.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20189712

175. McMahon, C.G., et al. An evidence-based definition of lifelong premature ejaculation: report of the International Society for Sexual Medicine (ISSM) ad hoc committee for the definition of premature ejaculation. J Sex Med, 2008. 5: 1590.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18466262

176. Carson, C., et al. Premature ejaculation: definition and prevalence. Int J Impot Res, 2006. 18 Suppl 1: S5.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16953247

177. Laumann, E.O., et al. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. Jama, 1999. 281: 537.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10022110

178. Porst, H., et al. The Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes (PEPA) survey: prevalence, comorbidities, and professional help-seeking. Eur Urol, 2007. 51: 816.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16934919

179. Serefoglu, E.C., et al. Prevalence of the complaint of ejaculating prematurely and the four premature ejaculation syndromes: results from the Turkish Society of Andrology Sexual Health Survey. J Sex Med, 2011. 8: 540.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21054799154
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020

180. Gao, J., et al. Prevalence and factors associated with the complaint of premature ejaculation and the four premature ejaculation syndromes: a large observational study in China. J Sex Med, 2013. 10: 1874.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23651451

181. Waldinger, M.D., et al. The use of old and recent DSM definitions of premature ejaculation in observational studies: a contribution to the present debate for a new classification of PE in the DSM-V. J Sex Med, 2008. 5: 1079.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18331260

182. Serefoglu, E.C., et al. The comparison of premature ejaculation assessment questionnaires and their sensitivity for the four premature ejaculation syndromes: results from the Turkish society of andrology sexual health survey. J Sex Med, 2011. 8: 1177.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21269396

183. Serefoglu, E.C., et al. The distribution of patients who seek treatment for the complaint of ejaculating prematurely according to the four premature ejaculation syndromes. J Sex Med, 2010. 7: 810.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19912501

184. Zhang, X., et al. Distribution and factors associated with four premature ejaculation syndromes in outpatients complaining of ejaculating prematurely. J Sex Med, 2013. 10: 1603.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23534914

185. Althof, S.E., et al. An update of the International Society of Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation (PE). J Sex Med, 2014. 11: 1392.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24848686

186. Perelman, M. Retarded Ejaculation. Curr Sex Hlth Rep, 2004. 1: 95.
https://link.springer.com/article/10.1007/s11930-004-0023-2

187. Simons, J.S., et al. Prevalence of sexual dysfunctions: results from a decade of research. Arch Sex Behav, 2001. 30: 177.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11329727

188. Laumann, E.O., et al. Sexual problems among women and men aged 40-80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. Int J Impot Res, 2005. 17: 39.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15215881

189. Lindau, S.T., et al. A study of sexuality and health among older adults in the United States. N Engl J Med, 2007. 357: 762.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17715410

190. Perelman, M.A. Regarding ejaculation: delayed and otherwise [letter to the editor]. J Androl., 2003. 24: 496.
https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/j.1939-4640.2003.tb02699.x

191. Perelman, M.A., et al. , Evaluation and Treatment of Ejaculatory Disorders, In: Atlas of Male Sexual Dysfunction, T.F. Lue, Editor. 2004, Current Medicine LLC: Philadelphia.

192. Perelman, M.A., et al. Retarded ejaculation. World J Urol, 2006. 24: 645.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17082938

193. Verma, K.K., et al. The frequency of sexual dysfunctions in patients attending a sex therapy clinic in north India. Arch Sex Behav, 1998. 27: 309.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9604119

194. Nazareth, I., et al. Problems with sexual function in people attending London general practitioners: cross sectional study. BMJ, 2003. 327: 423.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12933729

195. Kinsey, A.C., et al. Sexual behavior in the human male. 1948. Am J Public Health, 2003. 93: 894.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12773346

196. Chehensse, C., et al. The spinal control of ejaculation revisited: a systematic review and metaanalysis of anejaculation in spinal cord injured patients. Hum Reprod Update, 2013. 19: 507.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23820516

197. Jefferys, A., et al. The management of retrograde ejaculation: a systematic review and update. Fertil Steril, 2012. 97: 306.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22177462

198. Gandhi, J., et al. The Role of Diabetes Mellitus in Sexual and Reproductive Health: An Overview of Pathogenesis, Evaluation, and Management. Curr Diabetes Rev, 2017. 13: 573.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27875946

199. Yavetz, H., et al. Retrograde ejaculation. Hum Reprod, 1994. 9: 381.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8006123
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020 155

200. Fedder, J., et al. Retrograde ejaculation and sexual dysfunction in men with diabetes mellitus: a prospective, controlled study. Andrology, 2013. 1: 602.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23606485

201. Emberton, M., et al. The effect of prostatectomy on symptom severity and quality of life. Br J Urol, 1996. 77: 233.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8800892

202. Woo, H.H., et al. Preservation of sexual function with the prostatic urethral lift: a novel treatment for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. J Sex Med, 2012. 9: 568.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22172161

203. Talab, S.S., et al. V403 The impact of Ejaculation-Preserving Photo-selective Vaporization of the Prostate (EP-PVP) on lower urinary tract symptoms and ejaculatory function: results of a multicenter study 2013.
https://www.auajournals.org/doi/full/10.1016/j.juro.2013.02.1792

204. Lindal, E., et al. The lifetime prevalence of psychosexual dysfunction among 55 to 57-year-olds in Iceland. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol, 1993. 28: 91.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8511669

205. Blanker, M.H., et al. Erectile and ejaculatory dysfunction in a community-based sample of men 50 to 78 years old: prevalence, concern, and relation to sexual activity. Urology, 2001. 57: 763.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11306400

206. Roberts, R.O., et al. Prevalence of prostatitis-like symptoms in a community based cohort of older men. J Urol, 2002. 168: 2467.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12441942

207. Sonmez, N.C., et al. Sexual dysfunction in type III chronic prostatitis (CP) and chronic pelvic pain syndrome (CPPS) observed in Turkish patients. Int Urol Nephrol, 2011. 43: 309.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20680450

208. Nickel, J.C., et al. Benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostatitis: prevalence of painful ejaculation in men with clinical BPH. BJU Int, 2005. 95: 571.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15705082

209. Mo, M.Q., et al. Sexual dysfunctions and psychological disorders associated with type IIIa chronic prostatitis: a clinical survey in China. Int Urol Nephrol, 2014. 46: 2255.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25158893

210. Wagenlehner, F.M., et al. National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) symptom evaluation in multinational cohorts of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Eur Urol, 2013. 63: 953.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23141933

211. Shoskes, D.A., et al. Impact of post-ejaculatory pain in men with category III chronic prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome. J Urol, 2004. 172: 542.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15247725

212. Ng, Y.H., et al. Haematospermia as a presenting symptom: outcomes of investigation in 300 men. Surgeon, 2013. 11: 35.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22682581

213. Mulhall, J.P., et al. Hemospermia: diagnosis and management. Urology, 1995. 46: 463.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7571212

214. Han, M., et al. Association of hemospermia with prostate cancer. J Urol, 2004. 172: 2189.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15538229

215. Fugl-Meyer, A., et al. Sexual disabilities, problems and satisfaction in 18-74 year old Swedes. Scand J Sexol, 1999. 2: 79.
https://www.scienceopen.com/document?vid=7b85c5b0-80dc-41a7-9b0e-7ec09c0ce11b

216. Quinta Gomes, A.L., et al. Prevalence of sexual problems in Portugal: results of a population-based study using a stratified sample of men aged 18 to 70 years. J Sex Res, 2014. 51: 13.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23573897

217. Martin, S., et al. Clinical and biopsychosocial determinants of sexual dysfunction in middle-aged and older Australian men. J Sex Med, 2012. 9: 2093.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22759388

218. Hirshfield, S., et al. Sexual dysfunction in an Internet sample of U.S. men who have sex with men. J Sex Med, 2010. 7: 3104.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19968773

219. Peixoto, M.M., et al. Prevalence of sexual problems and associated distress among gay and heterosexual men. Sex Relationship Ther, 2015. 30: 2.
https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14681994.2014.986084156 \
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020

220. Najman, J.M., et al. Sexual dysfunction in the Australian population. Aust Fam Physician, 2003. 32: 951.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14650796

221. Traeen, B., et al. Sexual problems in 18-67-year-old Norwegians. Scand J Public Health, 2010. 38: 445.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20494944

222. Solstad, K., et al. Frequency of sexual problems and sexual dysfunction in middle-aged Danish men. Arch Sex Behav, 1993. 22: 51.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8435039

223. Solstad, K., et al. Sexual behaviour and attitudes of Danish middle-aged men-methodological considerations. Maturitas, 1993. 17: 139.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8231905

224. Panser, L.A., et al. Sexual function of men ages 40 to 79 years: the Olmsted County Study of Urinary Symptoms and Health Status Among Men. J Am Geriatr Soc, 1995. 43: 1107.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7560700

225. Helgason, A.R., et al. Sexual desire, erection, orgasm and ejaculatory functions and their importance to elderly Swedish men: a population-based study. Age Ageing, 1996. 25: 285.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8831873

226. Macfarlane, G.J., et al. The relationship between sexual life and urinary condition in the French community. J Clin Epidemiol, 1996. 49: 1171.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8826998

227. Pinnock, C.B., et al. Erectile dysfunction in the community: a prevalence study. Med J Aust, 1999. 171: 353.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10590723

228. Moreira, E.D., Jr., et al. Prevalence and correlates of erectile dysfunction: results of the Brazilian study of sexual behavior. Urology, 2001. 58: 583.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11597544

229. Meuleman, E.J., et al. [Erectile dysfunction: prevalence and effect on the quality of life; Boxmeer study]. Ned Tijdschr Geneeskd, 2001. 145: 576.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11293998

230. Blanker, M.H., et al. Correlates for erectile and ejaculatory dysfunction in older Dutch men: a community-based study. J Am Geriatr Soc, 2001. 49: 436.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11347788

231. Martin-Morales, A., et al. Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiologia de la Disfuncion Erectil Masculina Study. J Urol, 2001. 166: 569.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11458070

232. Moreira, E.D., Jr., et al. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Salvador, northeastern Brazil: a population-based study. Int J Impot Res, 2002. 14 Suppl 2: S3.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12161762

233. Moreira, E.D., Jr., et al. Prevalence and determinants of erectile dysfunction in Santos, southeastern Brazil. Sao Paulo Med J, 2002. 120: 49.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11994773

234. Morillo, L.E., et al. Prevalence of erectile dysfunction in Colombia, Ecuador, and Venezuela: a population-based study (DENSA). Int J Impot Res, 2002. 14 Suppl 2: S10.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12161763

235. Richters, J., et al. Sex in Australia: sexual difficulties in a representative sample of adults. Aust N Z J Public Health, 2003. 27: 164.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14696707

236. Rosen, R., et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). Eur Urol, 2003. 44: 637.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14644114

237. Rosen, R.C., et al. The multinational Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES) study: I. Prevalence of erectile dysfunction and related health concerns in the general population. Curr Med Res Opin, 2004. 20: 607.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15171225

238. Shiri, R., et al. Prevalence and severity of erectile dysfunction in 50 to 75-year-old Finnish men. J Urol, 2003. 170: 2342.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14634411
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020 157

239. Moreira, E.D., Jr., et al. Sexual activity, sexual dysfunction and associated help-seeking behaviours in middle-aged and older adults in Spain: a population survey. World J Urol, 2005. 23: 422.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16341533

240. Moreira, E.D., Jr., et al. A population survey of sexual activity, sexual dysfunction and associated help-seeking behavior in middle-aged and older adults in Germany. Eur J Med Res, 2005. 10: 434.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16287605

241. Moreira Junior, E.D., et al. Prevalence of sexual problems and related help-seeking behaviors among mature adults in Brazil: data from the global study of sexual attitudes and behaviors. Sao Paulo Med J, 2005. 123: 234.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16358099

242. Brock, G., et al. Sexual disorders and associated help-seeking behaviors in Canada. Can J Urol, 2006. 13: 2953.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16515749

243. De Almeida Claro, J., et al. Could a rural lifestyle decrease the prevalence of erectile dysfunction? BJU Int, 2007. 99: 127.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17034491

244. Ahn, T.Y., et al. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in Korean men: results of an epidemiological study. J Sex Med, 2007. 4: 1269.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17635695

245. Moreira, E.D., et al. Sexual difficulties and help-seeking among mature adults in Australia: results from the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviours. Sex Health, 2008. 5: 227.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18771637

246. Chew, K.K., et al. Male erectile dysfunction: its prevalence in Western australia and associated sociodemographic factors. J Sex Med, 2008. 5: 60.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17645447

247. Teles, A.G., et al. Prevalence, severity, and risk factors for erectile dysfunction in a representative sample of 3,548 portuguese men aged 40 to 69 years attending primary healthcare centers: results of the Portuguese erectile dysfunction study. J Sex Med, 2008. 5: 1317.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18194181

248. Moreira, E.D., et al. Sexual problems and help-seeking behaviour in adults in the United Kingdom and continental Europe. BJU Int, 2008. 101: 1005.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18261155

249. Laumann, E.O., et al. A population-based survey of sexual activity, sexual problems and associated help-seeking behavior patterns in mature adults in the United States of America. Int J Impot Res, 2009. 21: 171.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19242482

250. Buvat, J., et al. Sexual problems and associated help-seeking behavior patterns: results of a population-based survey in France. Int J Urol, 2009. 16: 632.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19456984

251. Corona, G., et al. Age-related changes in general and sexual health in middle-aged and older men: results from the European Male Ageing Study (EMAS). J Sex Med, 2010. 7: 1362.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19929914

252. Oyelade, B.O., et al. Prevalence of erectile dysfunction and possible risk factors among men of South-Western Nigeria: a population based study. Pan Afr Med J, 2016. 24: 124.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27642462

253. Cayan, S., et al. Prevalence of erectile dysfunction in men over 40 years of age in Turkey: Results from the Turkish Society of Andrology Male Sexual Health Study Group. Turk J Urol, 2017. 43: 122.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28717533

254. Quilter, M., et al. Male Sexual Function in New Zealand: A Population-Based Cross-Sectional Survey of the Prevalence of Erectile Dysfunction in Men Aged 40-70 Years. J Sex Med, 2017. 14: 928.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28673435

255. Dunn, K.M., et al. Sexual problems: a study of the prevalence and need for health care in the general population. Fam Pract, 1998. 15: 519.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10078790

256. Fugl-Meyer, K., et al. Sexual disabilities are not singularities. Int J Impot Res, 2002. 14: 487.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12494283

257. Rowland, D., et al. Self-reported premature ejaculation and aspects of sexual functioning and satisfaction. J Sex Med, 2004. 1: 225.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16429622158
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020

258. Nolazco, C., et al. Prevalence of sexual dysfunctions in Argentina. Int J Impot Res, 2004. 16: 69.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14963474

259. Basile Fasolo, C., et al. Premature ejaculation: prevalence and associated conditions in a sample of 12,558 men attending the andrology prevention week 2001--a study of the Italian Society of Andrology (SIA). J Sex Med, 2005. 2: 376.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16422869

260. Stulhofer, A., et al. Prevalence of erectile and ejaculatory difficulties among men in Croatia. Croat Med J, 2006. 47: 114.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16489704

261. Shindel, A.W., et al. Premature ejaculation in infertile couples: prevalence and correlates. J Sex Med, 2008. 5: 485.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18086172

262. Brock, G.B., et al. Canadian male sexual health council survey to assess prevalence and treatment of premature ejaculation in Canada. J Sex Med, 2009. 6: 2115.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19572961

263. Son, H., et al. Self-reported premature ejaculation prevalence and characteristics in Korean young males: community-based data from an internet survey. J Androl, 2010. 31: 540.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20671139

264. Amidu, N., et al. Prevalence of male sexual dysfunction among Ghanaian populace: myth or reality? Int J Impot Res, 2010. 22: 337.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20927122

265. Liang, C.Z., et al. Prevalence of premature ejaculation and its correlation with chronic prostatitis in Chinese men. Urology, 2010. 76: 962.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20381832

266. Park, H.J., et al. Prevalence of premature ejaculation in young and middle-aged men in Korea: a multicenter internet-based survey from the Korean Andrological Society. Asian J Androl, 2010. 12: 880.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20676115

267. Vakalopoulos, I., et al. Prevalence of ejaculatory disorders in urban men: results of a random-sample survey. Andrologia, 2011. 43: 327.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21729128

268. Christensen, B.S., et al. Sexual dysfunctions and difficulties in denmark: prevalence and associated sociodemographic factors. Arch Sex Behav, 2011. 40: 121.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20169469

269. Son, H., et al. Relationship between premature ejaculation and depression in Korean males. J Sex Med, 2011. 8: 2062.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21235722

270. Tang, W.S., et al. Prevalence and correlates of premature ejaculation in a primary care setting: a preliminary cross-sectional study. J Sex Med, 2011. 8: 2071.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21492404

271. Mialon, A., et al. Sexual dysfunctions among young men: prevalence and associated factors. J Adolesc Health, 2012. 51: 25.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22727073

272. Shaeer, O., et al. The Global Online Sexuality Survey (GOSS): ejaculatory function, penile anatomy, and contraceptive usage among Arabic-speaking Internet users in the Middle East. J Sex Med, 2012. 9: 425.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21676184

273. Shindel, A.W., et al. Erectile dysfunction and premature ejaculation in men who have sex with men. J Sex Med, 2012. 9: 576.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22214402

274. McMahon, C.G., et al. Premature ejaculation and erectile dysfunction prevalence and attitudes in the Asia-Pacific region. J Sex Med, 2012. 9: 454.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22023395

275. Lotti, F., et al. Clinical correlates of erectile dysfunction and premature ejaculation in men with couple infertility. J Sex Med, 2012. 9: 2698.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22897716

276. Zhang, H., et al. Sexual dysfunction among Chinese married men aged 30-60 years: a populationbased study in Hong Kong. Urology, 2013. 81: 334.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23374796
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020 159

277. Lee, S.W., et al. The prevalence of premature ejaculation and its clinical characteristics in Korean men according to different definitions. Int J Impot Res, 2013. 25: 12.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22931761

278. Hwang, I., et al. Self-Reported Prevalence of and Attitudes toward Premature Ejaculation in a Community-Based Study of Married Couples. World J Mens Health, 2013. 31: 70.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23658869

279. Vansintejan, J., et al. The Gay Men Sex Studies: prevalence of sexual dysfunctions in Belgian HIV(+) gay men. HIV AIDS (Auckl), 2013. 5: 89.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23671398

280. Shaeer, O. The global online sexuality survey (GOSS): The United States of America in 2011 Chapter III--Premature ejaculation among English-speaking male Internet users. J Sex Med, 2013. 10: 1882.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23668379

281. Karabakan, M., et al. The prevalence of premature ejaculation in young Turkish men. Andrologia, 2016. 48: 895.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26803992

282. Gao, J., et al. Prevalence and Associated Factors of Premature Ejaculation in the Anhui Male Population in China: Evidence-Based Unified Definition of Lifelong and Acquired Premature Ejaculation. Sex Med, 2017. 5: e37.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28041923

283. Gratzke, C., et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. J Sex Med, 2010. 7: 445.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20092448

284. NIH Consensus Conference. Impotence. JAMA, 1993. 270: 83.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8510302

285. Fisher, W.A., et al. Erectile dysfunction (ED) is a shared sexual concern of couples I: couple conceptions of ED. J Sex Med, 2009. 6: 2746.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19694926

286. Salonia, A., et al. Is erectile dysfunction a reliable proxy of general male health status? The case for the International Index of Erectile Function-Erectile Function domain. J Sex Med, 2012. 9: 2708.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22897643

287. Corona, G., et al. Assessment of the relational factor in male patients consulting for sexual dysfunction: the concept of couple sexual dysfunction. J Androl, 2006. 27: 795.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16809271

288. Vlachopoulos, C.V., et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2013. 6: 99.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23300267

289. Dong, J.Y., et al. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of prospective cohort studies. J Am Coll Cardiol, 2011. 58: 1378.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21920268

290. Gandaglia, G., et al. A systematic review of the association between erectile dysfunction and cardiovascular disease. Eur Urol, 2014. 65: 968.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24011423

291. Zhao, B., et al. Erectile Dysfunction Predicts Cardiovascular Events as an Independent Risk Factor: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Sex Med, 2019. 16: 1005.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31104857

292. Pastuszak, A.W., et al. Erectile dysfunction as a marker for cardiovascular disease diagnosis and intervention: a cost analysis. J Sex Med, 2015. 12: 975.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25728904

293. Besiroglu, H., et al. The relationship between metabolic syndrome, its components, and erectile dysfunction: a systematic review and a meta-analysis of observational studies. J Sex Med. 2015. 12: 1309.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25872648

294. Buvat, J., et al. Endocrine aspects of male sexual dysfunctions. J Sex Med, 2010. 7: 1627.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20388162

295. Jackson, G., et al. Cardiovascular aspects of sexual medicine. J Sex Med, 2010. 7: 1608.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20388161

296. Cao, S., et al. Association of quantity and duration of smoking with erectile dysfunction: a doseresponse meta-analysis. J Sex Med, 2014. 11: 2376.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25052869160
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020

297. Binmoammar, T.A., et al. The impact of poor glycaemic control on the prevalence of erectile dysfunction in men with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. JRSM Open. 2016. 7: 2054270415622602.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26981254

298. Glina, F.P.A., et al. What Is the Impact of Bariatric Surgery on Erectile Function? A Systematic Review and Meta-Analysis. Sex Med Rev, 2017. 5: 393.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28526630

299. Sansone, A., et al. Serum Homocysteine Levels in Men with and without Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Endocrinol, 2018. 7424792.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30158975

300. Corona, G., et al. Sexual dysfunction at the onset of type 2 diabetes: the interplay of depression, hormonal and cardiovascular factors. J Sex Med, 2014. 11: 2065.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25041930

301. Alberti, L., et al. Erectile dysfunction in heart failure patients: a critical reappraisal. Andrology, 2013. 1: 177.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23339018

302. Baumhakel, M., et al. Cardiovascular risk, drugs and erectile function--a systematic analysis. Int J Clin Pract, 2011. 65: 289.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21314866

303. Lin, W.Y., et al. Atrial fibrillation is associated with increased risk of erectile dysfunction: A nationwide population-based cohort study. Int J Cardiol, 2015. 190: 106.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25918058

304. Farag, Y.M., et al. Vitamin D deficiency is independently associated with greater prevalence of erectile dysfunction: The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001-2004. Atherosclerosis, 2016. 252: 61.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27505344

305. Caretta, N., et al. Hypovitaminosis D is associated with erectile dysfunction in type 2 diabetes. Endocrine, 2016. 53: 831.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26758995

306. Salem, S., et al. Serum uric acid as a risk predictor for erectile dysfunction. J Sex Med, 2014. 11: 1118.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24621054

307. Liu, Q., et al. Erectile Dysfunction and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Sex Med, 2018. 15: 1073.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29960891

308. Gupta, B.P., et al. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med, 2011. 171: 1797.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21911624

309. Gerbild, H., et al. Physical Activity to Improve Erectile Function: A Systematic Review of Intervention Studies. Sex Med, 2018. 6: 75.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29661646

310. Collins, C.E., et al. Improvement in erectile function following weight loss in obese men: the SHEDIT randomized controlled trial. Obes Res Clin Pract, 2013. 7: e450.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24459689

311. Glina, S., et al. Modifying risk factors to prevent and treat erectile dysfunction. J Sex Med, 2013. 10: 115.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22971247

312. Vlachopoulos, C., et al. Erectile dysfunction in the cardiovascular patient. Eur Heart J, 2013. 34: 2034.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23616415

313. Cui, Y., et al. The effect of statins on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. J Sex Med, 2014. 11: 1367.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24628781

314. Cai, X., et al. The role of statins in erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. Asian J Androl, 2014. 16: 461.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24556747

315. Lin, H.H., et al. Increased risk of erectile dysfunction among patients with sleep disorders: a nationwide population-based cohort study. Int J Clin Pract, 2015. 69: 846.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25708176
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020 161

316. Kellesarian, S.V., et al. Association between obstructive sleep apnea and erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. Int J Impot Res, 2018. 30: 129.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29795528

317. Molina Leyva, A., et al. Sexual dysfunction in psoriasis: a systematic review. [Review]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2015. 29: 649.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25424331

318. Ji, S., et al. Erectile dysfunction in patients with plaque psoriasis: the relation of depression and cardiovascular factors. Int J Impot Res, 2016. 28: 96.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26865100

319. Egeberg, A., et al. Erectile Dysfunction in Male Adults With Atopic Dermatitis and Psoriasis. J Sex Med, 2017. 14: 380.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28109691

320. Hsu, C.Y., et al. Gout is associated with organic and psychogenic erectile dysfunction. Eur J Intern Med, 2015. 26: 691.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26089189

321. Fan, D., et al. Male sexual dysfunction and ankylosing spondylitis: a systematic review and metaanalysis. J Rheumatol, 2015. 42: 252.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25448789

322. Duman, D.G., et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease is Associated with Erectile Dysfunction: A Prospective Pilot Study. J Sex Med, 2016. 13: 383.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26853046

323. Kim, M., et al. Erectile dysfunction in patients with liver disease related to chronic hepatitis B. Clin Mol Hepatol, 2015. 21: 352.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26770923

324. Liu, L.H., et al. Chronic periodontitis and the risk of erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. Int J Impot Res, 2017. 29: 43.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27829669

325. Law, G., et al. Correlation in Severity Between Glaucoma and Erectile Dysfunction. J Glaucoma, 2016. 25: 716.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27552506

326. Kao, C.C., et al. Association Between Inflammatory Bowel Disease and Erectile Dysfunction: A Nationwide Population-Based Study. Inflamm Bowel Dis, 2016. 22: 1065.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26863266

327. Chao, C.H., et al. Increased risk of organic erectile dysfunction in patients with chronic fatigue syndrome: a nationwide population-based cohort study. Andrology, 2015. 3: 666.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26198797

328. Su, V.Y., et al. Allergic rhinitis and risk of erectile dysfunction--a nationwide population-based study. Allergy, 2013. 68: 440.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23346992

329. Seftel, A.D., et al. Coexisting lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: a systematic review of epidemiological data. Int J Clin Pract, 2013. 67: 32.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23082930

330. Verze, P., et al. The impact of surgery for lower urinary tract symptoms/benign prostatic enlargement on both erectile and ejaculatory function: a systematic review. Int J Impot Res, 2019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30996268

331. Li, Z., et al. The impact of surgical treatments for lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia on male erectile function: A systematic review and network meta-analysis. Medicine (Baltimore), 2016. 95: e3862.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27310968

332. Li, H.J., et al. Prevalence of sexual dysfunction in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a meta-analysis. World J Urol, 2016. 34: 1009.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26546073

333. Chung, S.D., et al. A nationwide population-based study on bladder pain syndrome/interstitial cystitis and ED. Int J Impot Res, 2013. 25: 224.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23552579

334. Corona, G., et al. Interplay Between Premature Ejaculation and Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Sex Med, 2015. 12: 2291.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26552599

335. Murray, K.S., et al. A prospective study of erectile function after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy. BJU Int, 2015. 116: 190.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25430505162
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020

336. Feng, C., et al. The relationship between erectile dysfunction and open urethroplasty: a systematic review and meta-analysis. J Sex Med, 2013. 10: 2060.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23656595

337. Rasmussen, L., et al. Cardiovascular drugs and erectile dysfunction - a symmetry analysis. Br J Clin Pharmacol, 2015. 80: 1219.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26094913

338. Emanu, J.C., et al. Erectile dysfunction after radical prostatectomy: prevalence, medical treatments, and psychosocial interventions. Curr Opin Support Palliat Care, 2016. 10: 102.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26808052

339. Modh, R.A., et al. Sexual dysfunction after cystectomy and urinary diversion. Nat Rev Urol, 2014. 11: 445.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24980191

340. Celentano, V., et al. Sexual dysfunction following rectal cancer surgery. Int J Colorectal Dis, 2017. 32: 1523.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28497404

341. Capogrosso, P., et al. Erectile Recovery After Radical Pelvic Surgery: Methodological Challenges and Recommendations for Data Reporting. J Sex Med, 2020. 17: 7.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31668729

342. Salonia, A., et al. Sexual Rehabilitation After Treatment for Prostate Cancer-Part 1: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). J Sex Med, 2017. 14: 285.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28262099

343. Salonia, A., et al. Sexual Rehabilitation After Treatment For Prostate Cancer-Part 2: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). J Sex Med, 2017. 14: 297.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28262100

344. Maggi, M., et al. Psychological impact of different primary treatments for prostate cancer: A critical analysis. Andrologia, 2019. 51: e13157.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30281167

345. Fenton, J.J., et al. Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. Jama, 2018. 319: 1914.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29801018

346. Lardas, M., et al. Quality of Life Outcomes after Primary Treatment for Clinically Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. Eur Urol, 2017. 72: 869.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28757301

347. Donovan, J.L., et al. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. N Engl J Med, 2016. 375: 1425.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27626365

348. Volz-Sidiropoulou, E., et al. Factor Analysis of the Expanded Prostate Cancer Index Composite in a Patient Group after Primary (External Beam Radiotherapy and Permanent Iodine-125 Brachytherapy) and Postoperative Radiotherapy for Prostate Cancer. Curr Urol, 2008. 2: 122.
https://www.karger.com/Article/Abstract/189652

349. Szymanski, K.M., et al. Development and validation of an abbreviated version of the expanded prostate cancer index composite instrument for measuring health-related quality of life among prostate cancer survivors. Urology, 2010. 76: 1245.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20350762

350. Mottet, N., et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol, 2016.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27568654

351. Mottet, N., et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol, 2017. 71: 618.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27568654

352. Salonia, A., et al. Prevention and management of postprostatectomy sexual dysfunctions part 2: recovery and preservation of erectile function, sexual desire, and orgasmic function. Eur Urol, 2012. 62: 273.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22575910

353. Salonia, A., et al. Prevention and management of postprostatectomy sexual dysfunctions. Part 1: choosing the right patient at the right time for the right surgery. Eur Urol, 2012. 62: 261.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22575909
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020 163

354. Boyle, H.J., et al. Updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology on prostate cancer management in older patients. Eur J Cancer, 2019. 116: 116.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31195356

355. Sanda, M.G., et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. N Engl J Med, 2008. 358: 1250.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18354103

356. Tal, R., et al. Erectile function recovery rate after radical prostatectomy: a meta-analysis. J Sex Med, 2009. 6: 2538.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19515209

357. Schauer, I., et al. Have rates of erectile dysfunction improved within the past 17 years after radical prostatectomy? A systematic analysis of the control arms of prospective randomized trials on penile rehabilitation. Andrology, 2015. 3: 661.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26198796

358. Capogrosso, P., et al. Are We Improving Erectile Function Recovery After Radical Prostatectomy? Analysis of Patients Treated over the Last Decade. Eur Urol, 2019. 75: 221.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30237021

359. Khoder, W.Y., et al. Do we need the nerve sparing radical prostatectomy techniques (intrafascial vs. interfascial) in men with erectile dysfunction? Results of a single-centre study. World J Urol, 2015. 33: 301.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24752607

360. Glickman, L., et al. Changes in continence and erectile function between 2 and 4 years after radical prostatectomy. J Urol, 2009. 181: 731.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19091349

361. Ficarra, V., et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robotassisted radical prostatectomy. Eur Urol, 2012. 62: 418.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22749850

362. Stolzenburg, J.U., et al. Effect of surgical approach on erectile function recovery following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy: An evaluation utilising data from a randomised, double-blind, double-dummy multicentre trial of tadalafil vs placebo. BJU Int. 2015. 116: 241.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25560809

363. Haglind, E., et al. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction after Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. Eur Urol, 2015. 68: 216.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25770484

364. Yaxley, J.W., et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. Lancet, 2016. 388: 1057.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27474375

365. Isgoren, A., et al. Erectile function outcomes after robot-assisted radical prostatectomy: is it superior to open retropubic or laparoscopic approach?. Sex Med Rev, 2014. 2.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27784540

366. Stember, D.S., et al. The concept of erectile function preservation (penile rehabilitation) in the patient after brachytherapy for prostate cancer. Brachytherapy, 2012. 11: 87.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22330103

367. Gaither, T.W., et al. The Natural History of Erectile Dysfunction After Prostatic Radiotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Sex Med, 2017. 14: 1071.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28859870

368. Loi, M., et al. Sexual Function in Patients Treated With Stereotactic Radiotherapy For Prostate Cancer: A Systematic Review of the Current Evidence. J Sex Med, 2019. 16: 1409.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31303575

369. Valerio, M., et al. New and Established Technology in Focal Ablation of the Prostate: A Systematic Review. Eur Urol, 2017. 71: 17.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27595377

370. van der Poel, H.G., et al. Focal Therapy in Primary Localised Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2018. Eur Urol, 2018. 74: 84.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29373215

371. Hatzichristou, D., et al. Diagnosing Sexual Dysfunction in Men and Women: Sexual History Taking and the Role of Symptom Scales and Questionnaires. J Sex Med, 2016. 13: 1166.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27436074

372. The Process of Care Consensus Panel. The process of care model for evaluation and treatment of erectile dysfunction. Int J Impot Res, 1999. 11: 59.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10356665164
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020

373. Althof, S.E., et al. Standard operating procedures for taking a sexual history. J Sex Med, 2013. 10: 26.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22970717

374. Petrone, L., et al. Structured interview on erectile dysfunction (SIEDY): a new, multidimensional instrument for quantification of pathogenetic issues on erectile dysfunction. Int J Impot Res, 2003. 15: 210.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12904808

375. Mulhall, J.P., et al. Validation of the erection hardness score. J Sex Med, 2007. 4: 1626.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17888069

376. Beck, A.T., et al. , Manual for the Beck depression inventory-II. 1996, San Antonio, TX: Psychological Corporation.

377. Davis-Joseph, B., et al. Accuracy of the initial history and physical examination to establish the etiology of erectile dysfunction. Urology, 1995. 45: 498.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7879338

378. Ghanem, H.M., et al. SOP: physical examination and laboratory testing for men with erectile dysfunction. J Sex Med, 2013. 10: 108.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22524416

379. Bhasin, S., et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab, 2010. 95: 2536.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20525905

380. O'Connor, D.B., et al. The relationships between sex hormones and sexual function in middle-aged and older European men. J Clin Endocrinol Metab, 2011. 96: E1577.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21849522

381. Heidenreich, A., et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. Eur Urol, 2014. 65: 124.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24207135

382. Maggi, M., et al. Hormonal causes of male sexual dysfunctions and their management (hyperprolactinemia, thyroid disorders, GH disorders, and DHEA). J Sex Med, 2013. 10: 661.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22524444

383. Miner, M., et al. Cardiometabolic risk and female sexual health: the Princeton III summary. J Sex Med, 2012. 9: 641.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22372651

384. Gazzaruso, C., et al. Erectile dysfunction can improve the effectiveness of the current guidelines for the screening for asymptomatic coronary artery disease in diabetes. Endocrine, 2011. 40: 273.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21861245

385. Turek, S.J., et al. Sexual dysfunction as a marker of cardiovascular disease in males with 50 or more years of type 1 diabetes. Diabetes Care, 2013. 36: 3222.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23780949

386. Vlachopoulos, C., et al. Prediction of cardiovascular events with aortic stiffness in patients with erectile dysfunction. Hypertension, 2014. 64: 672.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24980671

387. Omland, T., et al. Relation of Erectile Dysfunction to Subclinical Myocardial Injury. Am J Cardiol, 2016. 118: 1821.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27780552

388. Fang, S.C., et al. Changes in erectile dysfunction over time in relation to Framingham cardiovascular risk in the Boston Area Community Health (BACH) Survey. J Sex Med, 2015. 12: 100.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25293632

389. Nehra, A., et al. The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. Mayo Clin Proc, 2012. 87: 766.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22862865

390. DeBusk, R., et al. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of The Princeton Consensus Panel. Am J Cardiol, 2000. 86: 175.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10913479

391. Kostis, J.B., et al. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). Am J Cardiol, 2005. 96: 313.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16018863

392. Zou, Z., et al. The Role of Nocturnal Penile Tumescence and Rigidity (NPTR) Monitoring in the Diagnosis of Psychogenic Erectile Dysfunction: A Review. Sex Med Rev, 2019. 7: 442.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30612976
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020 165

393. Qin, F., et al. Advantages and limitations of sleep-related erection and rigidity monitoring: a review. Int J Impot Res, 2018. 30: 192.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29855552

394. Hatzichristou, D.G., et al. Hemodynamic characterization of a functional erection. Arterial and corporeal veno-occlusive function in patients with a positive intracavernosal injection test. Eur Urol, 1999. 36: 60.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10364657

395. Sikka, S.C., et al. Standardization of vascular assessment of erectile dysfunction: standard operating procedures for duplex ultrasound. J Sex Med, 2013. 10: 120.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22970798

396. Pathak, R.A., et al. Novel Evidence-Based Classification of Cavernous Venous Occlusive Disease. J Urol, 2016. 196: 1223.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27164516

397. Capogrosso, P., et al. Low-Intensity Shock Wave Therapy in Sexual Medicine-Clinical Recommendations from the European Society of Sexual Medicine (ESSM). J Sex Med, 2019. 16: 1490.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31447380

398. Glina, S., et al. SOP: corpus cavernosum assessment (cavernosography/cavernosometry). J Sex Med, 2013. 10: 111.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22971225

399. Wang, T.D., et al. Clinical and Imaging Outcomes up to 1 Year Following Balloon Angioplasty for Isolated Penile Artery Stenoses in Patients With Erectile Dysfunction: The PERFECT-2 Study. J Endovasc Ther, 2016. 23: 867.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27629440

400. Nguyen, H.M.T., et al. Erectile Dysfunction in Young Men-A Review of the Prevalence and Risk Factors. Sex Med Rev, 2017. 5: 508.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28642047

401. McCabe, M.P., et al. A systematic review of the psychosocial outcomes associated with erectile dysfunction: does the impact of erectile dysfunction extend beyond a man's inability to have sex? J Sex Med, 2014. 11: 347.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24251371

402. Rosen, R.C., et al. Men with Sexual Problems and Their Partners: Findings from the International Survey of Relationships. Arch Sex Behav, 2016. 45: 159.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26228991

403. Walther, A., et al. Psychobiological Protective Factors Modifying the Association Between Age and Sexual Health in Men: Findings From the Men's Health 40+ Study. Am J Mens Health, 2017. 11: 737.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28413941

404. Ejder Apay, S., et al. The Sexual Beliefs of Turkish Men: Comparing the Beliefs of Men With and Without Erectile Dysfunction. J Sex Marital Ther, 2015. 41: 661.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25256444

405. Rowland, D.L., et al. Self-efficacy as a relevant construct in understanding sexual response and dysfunction. J Sex Marital Ther, 2015. 41: 60.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24328698

406. Brotto, L., et al. Psychological and Interpersonal Dimensions of Sexual Function and Dysfunction. J Sex Med, 2016. 13: 538.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27045257

407. Giuri, S., et al. Cognitive Attentional Syndrome and Metacognitive Beliefs in Male Sexual Dysfunction: An Exploratory Study. Am J Mens Health, 2017. 11: 592.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27283433

408. Derogatis, L.R., et al. The Brief Symptom Inventory: an introductory report. Psychol Med, 1983. 13: 595.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6622612

409. Nobre, P.J., et al. Dysfunctional sexual beliefs as vulnerability factors to sexual dysfunction. J Sex Res, 2006. 43: 68.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16817069

410. Nobre, P.J., et al. Sexual modes questionnaire: measure to assess the interaction among cognitions, emotions, and sexual response. J Sex Res, 2003. 40: 368.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14735411

411. Fruhauf, S., et al. Efficacy of psychological interventions for sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis. Arch Sex Behav, 2013. 42: 915.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23559141166
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020

412. Montorsi, F., et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. J Sex Med, 2010. 7: 3572.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21040491

413. Hatzichristou, D., et al. Recommendations for the clinical evaluation of men and women with sexual dysfunction. J Sex Med, 2010. 7: 337.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20092443

414. Hatzimouratidis, K., et al. Pharmacotherapy for Erectile Dysfunction: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). J Sex Med, 2016. 13: 465.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27045254

415. Moyad, M.A., et al. Prevention and treatment of erectile dysfunction using lifestyle changes and dietary supplements: what works and what is worthless, part II. Urol Clin North Am, 2004. 31: 259.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15123406

416. Yuan, J., et al. Comparative effectiveness and safety of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction: a systematic review and network meta-analysis. Eur Urol, 2013. 63: 902.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23395275

417. Salonia, A., et al. Sildenafil in erectile dysfunction: a critical review. Curr Med Res Opin, 2003. 19: 241.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12841917

418. Lue, T.F. Erectile dysfunction. N Engl J Med, 2000. 342: 1802.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10853004

419. Goldstein, I., et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. N Engl J Med, 1998. 338: 1397.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9580646

420. Moncada, I., et al. Efficacy of sildenafil citrate at 12 hours after dosing: re-exploring the therapeutic window. Eur Urol, 2004. 46: 357.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15306108

421. Giuliano, F., et al. Safety of sildenafil citrate: review of 67 double-blind placebo-controlled trials and the postmarketing safety database. Int J Clin Pract, 2010. 64: 240.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19900167

422. Tsertsvadze, A., et al. Oral sildenafil citrate (viagra) for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of harms. Urology, 2009. 74: 831.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19592078

423. Goldstein, I., et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. 1998. J Urol, 2002. 167: 1197.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11905901

424. Goldstein, I., et al. Efficacy and Safety of Sildenafil by Age in Men With Erectile Dysfunction. J Sex Med, 2016. 13: 852.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27114196

425. Curran, M., et al. Tadalafil. Drugs, 2003. 63: 2203.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14498756

426. Bella, A.J., et al. Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction. Curr Urol Rep, 2003. 4: 472.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14622501

427. Ventimiglia, E., et al. The safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. Expert Opin Drug Saf, 2016. 15: 141.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26752541

428. Chen, L., et al. Phosphodiesterase 5 inhibitors for the treatment of erectile dysfunction: A trade-off network meta-analysis. Eur Urol, 2015. 68: 674.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25817916

429. Zhou, Z., et al. Meta-Analysis of the Long-Term Efficacy and Tolerance of Tadalafil Daily Compared With Tadalafil On-Demand in Treating Men With Erectile Dysfunction. Sexual medicine, 2019. 7: 282.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31307951

430. Paduch, D.A., et al. Effects of 12 weeks of tadalafil treatment on ejaculatory and orgasmic dysfunction and sexual satisfaction in patients with mild to severe erectile dysfunction: integrated analysis of 17 placebo-controlled studies. BJU Int, 2013. 111: 334.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23356749

431. Gacci, M., et al. Latest Evidence on the Use of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia. Eur Urol, 2016. 70: 124.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26806655
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020 167

432. Roehrborn, C.G., et al. Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH) combined responders to tadalafil after 12 weeks of treatment. BJU Int, 2016. 118: 153.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26765325

433. Keating, G.M., et al. Vardenafil: a review of its use in erectile dysfunction. Drugs, 2003. 63: 2673.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14636086

434. Capogrosso, P., et al. Time of onset of vardenafil orodispersible tablet in a real-life setting - looking beyond randomized clinical trials. Expert Rev Clin Pharmacol, 2017. 10: 339.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28129714

435. Chung, E., et al. A state of art review on vardenafil in men with erectile dysfunction and associated underlying diseases. Expert Opin Pharmacother, 2011. 12: 1341.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21548725

436. Sanford, M. Vardenafil orodispersible tablet. Drugs, 2012. 72: 87.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22191797

437. Debruyne, F.M., et al. Time to onset of action of vardenafil: a retrospective analysis of the pivotal trials for the orodispersible and film-coated tablet formulations. J Sex Med, 2011. 8: 2912.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21883954

438. Gittelman, M., et al. The POTENT II randomised trial: efficacy and safety of an orodispersible vardenafil formulation for the treatment of erectile dysfunction. Int J Clin Pract, 2010. 64: 594.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20456213

439. Sperling, H., et al. The POTENT I randomized trial: efficacy and safety of an orodispersible vardenafil formulation for the treatment of erectile dysfunction. J Sex Med, 2010. 7: 1497.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20233275

440. Wang, R., et al. Selectivity of avanafil, a PDE5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction: implications for clinical safety and improved tolerability. J Sex Med, 2012. 9: 2122.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22759639

441. Kyle, J.A., et al. Avanafil for erectile dysfunction. Ann Pharmacother, 2013. 47: 1312.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24259695

442. Goldstein, I., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of avanafil in subjects with erectile dysfunction. J Sex Med, 2012. 9: 1122.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22248153

443. Hellstrom, W.J., et al. Efficacy of Avanafil 15 Minutes after Dosing in Men with Erectile Dysfunction: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study. J Urol, 2015. 2: 485.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25591992

444. Wang, H., et al. The effectiveness and safety of avanafil for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. Curr Med Res Opin, 2014. 30: 1565.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24701971

445. Corona, G., et al. The safety and efficacy of Avanafil, a new 2(nd) generation PDE5i: Comprehensive review and meta-analysis. Exp Opin Drug Safety, 2016. 15: 237.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26646748

446. Mulhall, J.P., et al. A phase 3, placebo controlled study of the safety and efficacy of avanafil for the treatment of erectile dysfunction after nerve sparing radical prostatectomy. J Urol, 2013. 189: 2229.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23219537

447. Burns, P.R., et al. Treatment satisfaction of men and partners following switch from on-demand phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy to tadalafil 5mg once daily. J Sex Med. 2015. 12: 720.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25615445

448. Behr-Roussel, D., et al. Chronic sildenafil improves erectile function and endothelium-dependent cavernosal relaxations in rats: lack of tachyphylaxis. Eur Urol, 2005. 47: 87.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15582254

449. Ferrini, M.G., et al. Vardenafil prevents fibrosis and loss of corporal smooth muscle that occurs after bilateral cavernosal nerve resection in the rat. Urology, 2006. 68: 429.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16904479

450. Ferrini, M.G., et al. Long-term continuous treatment with sildenafil ameliorates aging-related erectile dysfunction and the underlying corporal fibrosis in the rat. Biol Reprod, 2007. 76: 915.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17287493

451. Kovanecz, I., et al. Chronic daily tadalafil prevents the corporal fibrosis and veno-occlusive dysfunction that occurs after cavernosal nerve resection. BJU Int, 2008. 101: 203.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17888043

452. Vignozzi, L., et al. Effect of chronic tadalafil administration on penile hypoxia induced by cavernous neurotomy in the rat. J Sex Med, 2006. 3: 419.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16681467168
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020

453. Porst, H., et al. Tadalafil once daily in men with erectile dysfunction: an integrated analysis of data obtained from 1913 patients from six randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical studies. Eur Urol, 2014. 65: 455.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24119319

454. Buvat, J., et al. Continuation and effectiveness of tadalafil once daily during a 6-month observational study in erectile dysfunction: the EDATE study. Int J Clin Pract, 2014. 68: 1087.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25123817

455. Brock, G., et al. Efficacy of Continuous Dosing of Tadalafil Once Daily vs Tadalafil On Demand in Clinical Subgroups of Men With Erectile Dysfunction: A Descriptive Comparison Using the Integrated Tadalafil Databases. J Sex Med, 2016. 13: 860.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27114197

456. Pattanaik, S., et al. Endothelial Dysfunction in Patients With Erectile Dysfunction: A Double-Blind, Randomized-Control Trial Using Tadalafil. Sex Med, 2019. 7: 41.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30638829

457. Cui, H., et al. Efficacy and safety of long-term tadalafil 5 mg once daily combined with sildenafil 50 mg as needed at the early stage of treatment for patients with erectile dysfunction. Andrologia. 2015. 47: 20.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24387078

458. Kloner, R.A., et al. Cardiovascular Safety of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors After Nearly 2 Decades on the Market. Sex Med Rev, 2018. 6: 583.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29960874

459. Swearingen, D., et al. Hemodynamic effect of avanafil and glyceryl trinitrate coadministration. Drugs Context, 2013. 2013: 212248.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24432037

460. Gur, S., et al. Update on drug interactions with phosphodiesterase-5 inhibitors prescribed as firstline therapy for patients with erectile dysfunction or pulmonary hypertension. Curr Drug Metab, 2013. 14: 265.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23140258

461. Corona, G., et al. The use of phosphodiesterase 5 inhibitors with concomitant medications. J Endocrinol Invest, 2008. 31: 799.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18997493

462. Kloner, R.A. Novel phosphodiesterase type 5 inhibitors: assessing hemodynamic effects and safety parameters. Clin Cardiol, 2004. 27: I20.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15115192

463. Pickering, T.G., et al. Sildenafil citrate for erectile dysfunction in men receiving multiple antihypertensive agents: a randomized controlled trial. Am J Hypertens, 2004. 17: 1135.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15607620

464. Satake, N., et al. Potentiating effect of nicorandil, an antianginal agent, on relaxation induced by isoproterenol in isolated rat aorta: involvement of cyclic GMP-inhibitable cyclic AMP phosphodiesterase. J Cardiovasc Pharmacol, 1995. 25: 489.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7769818

465. Kloner, R.A., et al. Interaction between the phosphodiesterase 5 inhibitor, tadalafil and 2 alphablockers, doxazosin and tamsulosin in healthy normotensive men. J Urol, 2004. 172: 1935.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15540759

466. McCullough, A.R., et al. Achieving treatment optimization with sildenafil citrate (Viagra) in patients with erectile dysfunction. Urology, 2002. 60: 28.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12414331

467. Hatzichristou, D., et al. Sildenafil failures may be due to inadequate patient instructions and followup: a study on 100 non-responders. Eur Urol, 2005. 47: 518.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15774252

468. Forgue, S.T., et al. Tadalafil pharmacokinetics in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol, 2006. 61: 280.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16487221

469. Nichols, D.J., et al. Pharmacokinetics of sildenafil after single oral doses in healthy male subjects: absolute bioavailability, food effects and dose proportionality. Br J Clin Pharmacol, 2002. 53 Suppl 1: 5S.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11879254

470. Rosen, R.C., et al. Determining the earliest time within 30 minutes to erectogenic effect after tadalafil 10 and 20 mg: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, at-home study. J Sex Med, 2004. 1: 193.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16422974
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020 169

471. Montorsi, F., et al. Earliest time to onset of action leading to successful intercourse with vardenafil determined in an at-home setting: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Sex Med, 2004. 1: 168.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16422971

472. Padma-Nathan, H., et al. Minimal time to successful intercourse after sildenafil citrate: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Urology, 2003. 62: 400.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12946731

473. Rajagopalan, P., et al. Effect of high-fat breakfast and moderate-fat evening meal on the pharmacokinetics of vardenafil, an oral phosphodiesterase-5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction. J Clin Pharmacol, 2003. 43: 260.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12638394

474. Gruenwald, I., et al. Positive effect of counseling and dose adjustment in patients with erectile dysfunction who failed treatment with sildenafil. Eur Urol, 2006. 50: 134.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16527391

475. Hatzimouratidis, K., et al. Treatment strategy for "non-responders" to tadalafil and vardenafil: a reallife study. Eur Urol, 2006. 50: 126.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16564127

476. Park, N.C., et al. Treatment Strategy for Non-Responders to PDE5 Inhibitors. World J Mens Health, 2013. 31: 31.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23658863

477. Porst, H., et al. SOP conservative (medical and mechanical) treatment of erectile dysfunction. J Sex Med, 2013. 10: 130.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23343170

478. Marchal Escalona, C., et al. PDE5A Polymorphisms Influence on Sildenafil Treatment Success. J Sex Med, 2016. 13: 1104.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27235284

479. Azevedo, A.M.M., et al. Relationship between asymmetric dimethylarginine, nitrite and genetic polymorphisms: Impact on erectile dysfunction therapy. Nitric Oxide, 2017. 71: 44.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29074293

480. Lacchini, R., et al. Influence of arginase polymorphisms and arginase levels/activity on the response to erectile dysfunction therapy with sildenafil. Pharmacogenomics J, 2018. 18: 238.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28374859

481. Mulhall, J.P., et al. The 2018 Revision to the Process of Care Model for Management of Erectile Dysfunction. J Sex Med, 2018. 15: 1434.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30057278

482. Corona, G., et al. First-generation phosphodiesterase type 5 inhibitors dropout: a comprehensive review and meta-analysis. Andrology, 2016. 4: 1002.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27636710

483. Corona, G., et al. Testosterone supplementation and sexual function: a meta-analysis study. J Sex Med, 2014. 11: 1577.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24697970

484. Eardley, I., et al. Factors associated with preference for sildenafil citrate and tadalafil for treating erectile dysfunction in men naive to phosphodiesterase 5 inhibitor therapy: post hoc analysis of data from a multicentre, randomized, open-label, crossover study. BJU Int, 2007. 100: 122.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17552960

485. Hatzimouratidis, K., et al. Psychosocial outcomes after initial treatment of erectile dysfunction with tadalafil once daily, tadalafil on demand or sildenafil citrate on demand: results from a randomized, open-label study. Int J Impot Res, 2014. 26: 223.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24784894

486. Liao, X., et al. Comparative efficacy and safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction in diabetic men: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. World J Urol, 2019. 37: 1061.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30523399

487. Moncada, I., et al. Combination therapy for erectile dysfunction involving a PDE5 inhibitor and alprostadil. Int J Impot Res, 2018. 30: 203.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30050072

488. Anaissie, J., et al. Clinical use of alprostadil topical cream in patients with erectile dysfunction: a review. Res Rep Urol, 2016. 8: 123.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27536559170
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020

489. Rooney, M., et al. Long-term, multicenter study of the safety and efficacy of topical alprostadil cream in male patients with erectile dysfunction. J Sex Med, 2009. 6: 520.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19138370

490. Padma-Nathan, H., et al. An integrated analysis of alprostadil topical cream for the treatment of erectile dysfunction in 1732 patients. Urology, 2006. 68: 386.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16904458

491. Cai, T., et al. The intra-meatal application of alprostadil cream (Vitaros®) improves drug efficacy and patient's satisfaction: results from a randomized, two-administration route, cross-over clinical trial. Int J Impot Res, 2019. 31: 119.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30323234

492. Padma-Nathan, H., et al. Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil. Medicated Urethral System for Erection (MUSE) Study Group. N Engl J Med, 1997. 336: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8970933

493. Costa, P., et al. Intraurethral alprostadil for erectile dysfunction: a review of the literature. Drugs, 2012. 72: 2243.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23170913

494. Mulhall, J.P., et al. Analysis of the consistency of intraurethral prostaglandin E(1) (MUSE) during at-home use. Urology, 2001. 58: 262.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11489714

495. Shabsigh, R., et al. Intracavernous alprostadil alfadex is more efficacious, better tolerated, and preferred over intraurethral alprostadil plus optional actis: a comparative, randomized, crossover, multicenter study. Urology, 2000. 55: 109.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10654905

496. Chung, E., et al. Evaluation of clinical efficacy, safety and patient satisfaction rate after low-intensity extracorporeal shockwave therapy for the treatment of male erectile dysfunction: an Australian first open-label single-arm prospective clinical trial. BJUInt, 2015. 115: 46.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25828173

497. Gruenwald, I., et al. Shockwave treatment of erectile dysfunction. Ther Adv Urol, 2013. 5: 95.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23554844

498. Gruenwald, I., et al. Low-intensity extracorporeal shock wave therapy--a novel effective treatment for erectile dysfunction in severe ED patients who respond poorly to PDE5 inhibitor therapy. J Sex Med, 2012. 9: 259.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22008059

499. Olsen, A.B., et al. Can low-intensity extracorporeal shockwave therapy improve erectile dysfunction? A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Scan J Urol, 2015. 49: 329.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25470423

500. Vardi, Y., et al. Can low-intensity extracorporeal shockwave therapy improve erectile function? A 6-month follow-up pilot study in patients with organic erectile dysfunction. Eur Urol, 2010. 58: 243.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20451317

501. Kitrey, N.D., et al. Penile Low Intensity Shock Wave Treatment is Able to Shift PDE5i Nonresponders to Responders: A Double-Blind, Sham Controlled Study. J Urol, 2016. 195: 1550.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26694904

502. Hisasue, S., et al. Impact of aging and comorbidity on the efficacy of low-intensity shock wave therapy for erectile dysfunction. Int J Urol, 2016. 23: 80.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26501992

503. Fode, M., et al. Low-intensity shockwave therapy for erectile dysfunction: is the evidence strong enough? Nat Rev Urol, 2017. 14: 593.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28741629

504. Sokolakis, I., et al. Clinical studies on low intensity extracorporeal shockwave therapy for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Int J Impot Res, 2019. 31: 177.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30664671

505. Kalyvianakis, D., et al. Low-Intensity Shockwave Therapy Improves Hemodynamic Parameters in Patients With Vasculogenic Erectile Dysfunction: A Triplex Ultrasonography-Based Sham-Controlled Trial. J Sex Med, 2017. 14: 891.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28673433
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020 171

506. Bechara, A., et al. Twelve-Month Efficacy and Safety of Low-Intensity Shockwave Therapy for Erectile Dysfunction in Patients Who Do Not Respond to Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors. Sex Med, 2016. 4: e225.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27444215

507. Lu, Z., et al. Low-intensity Extracorporeal Shock Wave Treatment Improves Erectile Function: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol, 2016. 71: 223.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27321373

508. Fojecki, G.L., et al. Effect of Low-Energy Linear Shockwave Therapy on Erectile Dysfunction-A Double-Blinded, Sham-Controlled, Randomized Clinical Trial. J Sex Med, 2017. 14: 106.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27938990

509. Campbell, J.D., et al. Meta-analysis of randomized controlled trials that assess the efficacy of low-intensity shockwave therapy for the treatment of erectile dysfunction. Ther Adv Urol, 2019. 11: 1756287219838364.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30956690

510. Cavallini, G. Resolution of erectile dysfunction after an andrological visit in a selected population of patients affected by psychogenic erectile dysfunction. Asian J Androl, 2017. 19: 219.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26806083

511. Boddi, V., et al. An integrated approach with vardenafil orodispersible tablet and cognitive behavioral sex therapy for treatment of erectile dysfunction: a randomized controlled pilot study. Andrology, 2015. 3: 909.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26311340

512. Rosen, R.C. Psychogenic erectile dysfunction. Classification and management. Urol Clin North Am, 2001. 28: 269.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11402580

513. Tajar, A., et al. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS). J Clin Endocrinol Metab, 2012. 97: 1508.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22419720

514. Rizk, P.J., et al. Testosterone therapy improves erectile function and libido in hypogonadal men. Curr Opin Urol, 2017. 27: 511.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28816715

515. Levine, L.A., et al. Vacuum constriction and external erection devices in erectile dysfunction. Urol Clin North Am, 2001. 28: 335.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11402585

516. Yuan, J., et al. Vacuum therapy in erectile dysfunction--science and clinical evidence. Int J Impot Res, 2010. 22: 211.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20410903

517. Cookson, M.S., et al. Long-term results with vacuum constriction device. J Urol, 1993. 149: 290.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8426404

518. Lewis, R.W., et al. External vacuum therapy for erectile dysfunction: use and results. World J Urol, 1997. 15: 78.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9066099

519. Trost, L.W., et al. External Mechanical Devices and Vascular Surgery for Erectile Dysfunction. J Sex Med, 2016. 13: 1579.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27770853

520. Pajovic, B., et al. Vacuum erection device in treatment of organic erectile dysfunction and penile vascular differences between patients with DM type I and DM type II. Aging Male, 2017. 20: 49.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27690728

521. Eardley, I., et al. Pharmacotherapy for erectile dysfunction. J Sex Med, 2010. 7: 524.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20092451

522. Coombs, P.G., et al. A review of outcomes of an intracavernosal injection therapy programme. BJU Int, 2012. 110: 1787.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22564343

523. Kattan, S., et al. Double-blind, cross-over study comparing prostaglandin E1 and papaverine in patients with vasculogenic impotence. Urology, 1991. 37: 516.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2038782

524. Lakin, M.M., et al. Intracavernous injection therapy: analysis of results and complications. J Urol, 1990. 143: 1138.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2342174

525. Moriel, E.Z., et al. Sodium bicarbonate alleviates penile pain induced by intracavernous injections for erectile dysfunction. J Urol, 1993. 149: 1299.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8386779172
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020

526. Gupta, R., et al. Predictors of success and risk factors for attrition in the use of intracavernous injection. J Urol, 1997. 157: 1681.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9112505

527. Sundaram, C.P., et al. Long-term follow-up of patients receiving injection therapy for erectile dysfunction. Urology, 1997. 49: 932.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9187703

528. Seyam, R., et al. A prospective randomized study to optimize the dosage of trimix ingredients and compare its efficacy and safety with prostaglandin E1. Int J Impot Res, 2005. 17: 346.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15772683

529. Vardi, Y., et al. Logistic regression and survival analysis of 450 impotent patients treated with injection therapy: long-term dropout parameters. J Urol, 2000. 163: 467.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10647656

530. Porst, H., et al. Intracavernous Alprostadil Alfadex--an effective and well tolerated treatment for erectile dysfunction. Results of a long-term European study. Int J Impot Res, 1998. 10: 225.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9884918

531. Duncan, C., et al. Erectile dysfunction: a global review of intracavernosal injectables. World J Urol, 2019. 37: 1007.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30895359

532. Buvat, J., et al. Double-blind multicenter study comparing alprostadil alpha-cyclodextrin with moxisylyte chlorhydrate in patients with chronic erectile dysfunction. J Urol, 1998. 159: 116.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9400450

533. Mulhall, J.P., et al. Intracavernosal forskolin: role in management of vasculogenic impotence resistant to standard 3-agent pharmacotherapy. J Urol, 1997. 158: 1752.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9334594

534. Bechara, A., et al. Comparative study of papaverine plus phentolamine versus prostaglandin E1 in erectile dysfunction. J Urol, 1997. 157: 2132.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9146599

535. McMahon CG, et al. A comparison of the response to the intracavernosal injection of papaverine and phentolamine, prostaglandin E1 and a combination of all three agents in the management of impotence. J Urol, 1999. 162. [No abstract available].

536. Dinsmore, W.W., et al. Vasoactive intestinal polypeptide/phentolamine for intracavernosal injection in erectile dysfunction. BJU Int, 2008. 102: 933.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18485029

537. McMahon, C.G., et al. Treatment of intracorporeal injection nonresponse with sildenafil alone or in combination with triple agent intracorporeal injection therapy. J Urol, 1999. 162: 1992.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10569554

538. Kim, J.H., et al. Mesenchymal stem cell-based gene therapy for erectile dysfunction. Int J Impot Res, 2016. 28: 81.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26888355

539. Patel, D.P., et al. Emerging Treatments for Erectile Dysfunction: a Review of Novel, Non-surgical Options. Curr Urol Rep, 2019. 20: 44.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31214818

540. Matz, E.L., et al. Stem Cell Therapy for Erectile Dysfunction. Sex Med Rev, 2019. 7: 321.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29631980

541. Yu, B., et al. Advances in Gene Therapy for Erectile Dysfunction: Promises and Challenges. Curr Gene Ther, 2018. 18: 351.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30289066

542. Scott, S., et al. Platelet-Rich Plasma and Treatment of Erectile Dysfunction: Critical Review of Literature and Global Trends in Platelet-Rich Plasma Clinics. Sex Med Rev, 2019. 7: 306.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30833169

543. Epifanova, M.V., et al. Platelet-Rich Plasma Therapy for Male Sexual Dysfunction: Myth or Reality? Sex Med Rev, 2020. 8: 106.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30898594

544. Jo, J.K., et al. Effect of Starting Penile Rehabilitation with Sildenafil Immediately after Robot- Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy on Erectile Function Recovery: A Prospective Randomized Trial. J Urol, 2018. 199: 1600.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29307683

545. Montorsi, F., et al. Effect of nightly versus on-demand vardenafil on recovery of erectile function in men following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. Eur Urol, 2008. 54: 924.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18640769
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020 173

546. Montorsi, F., et al. Effects of tadalafil treatment on erectile function recovery following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy: a randomised placebo-controlled study (REACTT). Eur Urol, 2014. 65: 587.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24169081

547. Montorsi, F., et al. Exploratory Decision-Tree Modeling of Data from the Randomized REACTT Trial of Tadalafil Versus Placebo to Predict Recovery of Erectile Function After Bilateral Nerve-Sparing Radical Prostatectomy. Eur Urol, 2016. 70: 529.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26947602

548. Montorsi, F., et al. Efficacy of sildenafil citrate in men with erectile dysfunction following radical prostatectomy: a systematic review of clinical data. J Sex Med, 2005. 2: 658.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16422824

549. Schwartz, E.J., et al. Sildenafil preserves intracorporeal smooth muscle after radical retropubic prostatectomy. J Urol, 2004. 171: 771.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14713808

550. Padma-Nathan, H., et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of postoperative nightly sildenafil citrate for the prevention of erectile dysfunction after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. Int J Impot Res, 2008. 20: 479.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18650827

551. Kim, D.J., et al. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of on-Demand vs. nightly sildenafil citrate as assessed by Rigiscan and the international index of erectile function. Andrology, 2016. 4: 27.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26663669

552. Montorsi, F., et al. Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction following bilateral nerve sparing radical retropubic prostatectomy: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. J Urol, 2004. 172: 1036.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15311032

553. Patel, H.R., et al. Effects of tadalafil treatment after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy: quality of life, psychosocial outcomes, and treatment satisfaction results from a randomized, placebo-controlled phase IV study. BMC Urol, 2015. 15: 31.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25879460

554. Brock, G., et al. Safety and efficacy of vardenafil for the treatment of men with erectile dysfunction after radical retropubic prostatectomy. J Urol, 2003. 170: 1278.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14501741

555. Nehra, A., et al. Vardenafil improved patient satisfaction with erectile hardness, orgasmic function and sexual experience in men with erectile dysfunction following nerve sparing radical prostatectomy. J Urol, 2005. 173: 2067.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15879836

556. Philippou, Y.A., et al. Penile rehabilitation for postprostatectomy erectile dysfunction. Cochrane Database Syst Rev, 2018. 10: CD012414.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30352488

557. Montorsi, F., et al. Recovery of spontaneous erectile function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy with and without early intracavernous injections of alprostadil: results of a prospective, randomized trial. J Urol, 1997. 158: 1408.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9302132

558. Raina, R., et al. The early use of transurethral alprostadil after radical prostatectomy potentially facilitates an earlier return of erectile function and successful sexual activity. BJU Int, 2007. 100: 1317.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17850385

559. Raina, R., et al. Early use of vacuum constriction device following radical prostatectomy facilitates early sexual activity and potentially earlier return of erectile function. Int J Impot Res, 2006. 18: 77.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16107868

560. Nason, G.J., et al. Efficacy of vacuum erectile devices (VEDs) after radical prostatectomy: the initial Irish experience of a dedicated VED clinic. Int J Impot Res, 2016. 28: 205.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27225711

561. Hellstrom, W.J., et al. Implants, mechanical devices, and vascular surgery for erectile dysfunction. J Sex Med, 2010. 7: 501.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20092450

562. Tal, R., et al. Penile implant utilization following treatment for prostate cancer: analysis of the SEERMedicare database. J Sex Med, 2011. 8: 1797.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21426495174
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020

563. Sridhar, A.N., et al. Recovery of Baseline Erectile Function in Men Following Radical Prostatectomy for High-Risk Prostate Cancer: A Prospective Analysis Using Validated Measures. J Sex Med, 2016. 13: 435.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26944466

564. Qin, F., et al. The Early Use of Vacuum Therapy for Penile Rehabilitation After Radical Prostatectomy: Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Mens Health, 2018. 12: 2136.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30182794

565. Sohn, M., et al. Standard operating procedures for vascular surgery in erectile dysfunction: revascularization and venous procedures. J Sex Med, 2013. 10: 172.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23171072

566. Antonini, G., et al. Minimally invasive infrapubic inflatable penile prosthesis implant for erectile dysfunction: Evaluation of efficacy, satisfaction profile and complications. Int J Impot Res, 2016. 28: 4.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26657316

567. Martinez-Salamanca, J.I., et al. Penile prosthesis surgery in patients with corporal fibrosis: a state of the art review. J Sex Med, 2011. 8: 1880.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21492405

568. Montague, D.K. Penile prosthesis implantation in the era of medical treatment for erectile dysfunction. Urol Clin North Am, 2011. 38: 217.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21621088

569. Casabe, A.R., et al. Satisfaction assessment with malleable prosthetic implant of Spectra (AMS) and Genesis (Coloplast) models. Int J Impot Res, 2016. 28: 228.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27557609

570. Mulcahy, J.J., et al. The penile implant for erectile dysfunction. J Sex Med, 2004. 1: 98.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16422990

571. Montague, D.K., et al. Penile prosthesis implantation. Urol Clin North Am, 2001. 28: 355.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11402587

572. Palmisano, F., et al. Comparison of Infrapubic vs Penoscrotal Approaches for 3-Piece Inflatable Penile Prosthesis Placement: Do We Have a Winner? Sex Med Rev, 2018. 6: 631.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29730314

573. Bettocchi, C., et al. Patient and partner satisfaction after AMS inflatable penile prosthesis implant. J Sex Med, 2010. 7: 304.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19758282

574. Chung, E., et al. Penile prosthesis implantation for the treatment for male erectile dysfunction: clinical outcomes and lessons learnt after 955 procedures. World J Urol, 2013. 31: 591.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22457032

575. Falcone, M., et al. Prospective analysis of the surgical outcomes and patients' satisfaction rate after the AMS Spectra penile prosthesis implantation. Urology, 2013. 82: 373.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23791218

576. Henry, G.D., et al. A survey of patients with inflatable penile prostheses: assessment of timing and frequency of intercourse and analysis of implant durability. J Sex Med, 2012. 9: 1715.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22568579

577. Kim, D.S., et al. AMS 700CX/CXM inflatable penile prosthesis has high mechanical reliability at longterm follow-up. J Sex Med, 2010. 7: 2602.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20384938

578. Lux, M., et al. Outcomes and satisfaction rates for the redesigned 2-piece penile prosthesis. J Urol, 2007. 177: 262.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17162061

579. Natali, A., et al. Penile implantation in Europe: successes and complications with 253 implants in Italy and Germany. J Sex Med, 2008. 5: 1503.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18410306

580. Otero, J.R., et al. Comparison of the patient and partner satisfaction with 700CX and Titan penile prostheses. Asian J Androl, 2017. 19: 321.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26806085

581. Chierigo, F., et al. Long-Term Follow-Up After Penile Prosthesis Implantation-Survival and Quality of Life Outcomes. J Sex Med, 2019. 16: 1827.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31501062

582. Lee, D., et al. Simultaneous penile prosthesis and male sling/artificial urinary sphincter. Asian J Androl, 2013. 15: 10.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23202702
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020 175

583. Lee, D., et al. Combination surgery for erectile dysfunction and male incontinence. Curr Urol Rep, 2011. 12: 461.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21956147

584. Segal, R.L., et al. Combined inflatable penile prosthesis-artificial urinary sphincter implantation: no increased risk of adverse events compared to single or staged device implantation. J Urol, 2013. 190: 2183.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23831315

585. Pisano, F., et al. The importance of psychosexual counselling in the re-establishment of organic and erotic functions after penile prosthesis implantation. Int J Impot Res, 2015, 27: 197.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26268774

586. Carson, C.C., et al. Efficacy, safety and patient satisfaction outcomes of the AMS 700CX inflatable penile prosthesis: results of a long-term multicenter study. AMS 700CX Study Group. J Urol, 2000. 164: 376.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10893589

587. Wilson, S.K., et al. Comparison of mechanical reliability of original and enhanced Mentor Alpha I penile prosthesis. J Urol, 1999. 162: 715.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10458350

588. Mandava, S.H., et al. Infection retardant coated inflatable penile prostheses decrease the incidence of infection: a systematic review and meta-analysis. J Urol, 2012. 188: 1855.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22999690

589. Trost, L.W., et al. Long-term outcomes of penile prostheses for the treatment of erectile dysfunction. Expert Rev Med Devices, 2013. 10: 353.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23668707

590. Chung, E., et al. A Worldwide Survey on Peyronie's Disease Surgical Practice Patterns Among Surgeons. The J Sex Med, 2018. 15: 568.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29550462

591. Mahon, J., et al. Infectious Adverse Events Following the Placement of a Penile Prosthesis: A Systematic Review. Sex Med Rev, 2019: S2050.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31519461

592. Carson, C.C., 3rd, et al. Long-term infection outcomes after original antibiotic impregnated inflatable penile prosthesis implants: up to 7.7 years of follow-up. J Urol, 2011. 185: 614.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21168870

593. Darouiche, R.O., et al. North American consensus document on infection of penile prostheses. Urology, 2013. 82: 937.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23958508

594. Serefoglu, E.C., et al. Long-term revision rate due to infection in hydrophilic-coated inflatable penile prostheses: 11-year follow-up. J Sex Med, 2012. 9: 2182.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22759917

595. Zargaroff, S., et al. National trends in the treatment of penile prosthesis infections by explantation alone vs. immediate salvage and reimplantation. J Sex Med, 2014. 11: 1078.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24628707

596. Pineda, M., et al. Penile Prosthesis Infections-A Review of Risk Factors, Prevention, and Treatment. Sex Med Rev, 2016. 4: 389.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27872031

597. Bode, L.G., et al. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of Staphylococcus aureus. N Engl J Med, 2010. 362: 9.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20054045

598. Christodoulidou, M., et al. Infection of Penile Prostheses in Patients with Diabetes Mellitus. Surg Infect (Larchmt), 2016. 17: 2.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26426099

599. Hatzimouratidis, K., et al. EAU guidelines on penile curvature. Eur Urol, 2012. 62: 543.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22658761

600. Henry, G.D., et al. An outcomes analysis of over 200 revision surgeries for penile prosthesis implantation: a multicenter study. J Sex Med, 2012. 9: 309.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22082149

601. Levine, L.A., et al. Standard operating procedures for Peyronie's disease. J Sex Med, 2013. 10: 230.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23211057

602. Lipsky, M.J., et al. Diabetes Is a Risk Factor for Inflatable Penile Prosthesis Infection: Analysis of a Large Statewide Database. Sex Med, 2019. 7: 35.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30674445176
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020

603. Canguven, O., et al. Is Hba1c level of diabetic patients associated with penile prosthesis implantation infections? Aging Male, 2018: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29523037

604. Mulcahy, J.J. Long-term experience with salvage of infected penile implants. J Urol, 2000. 163: 481.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10647660

605. Gross, M.S., et al. The Malleable Implant Salvage Technique: Infection Outcomes after Mulcahy Salvage Procedure and Replacement of Infected Inflatable Penile Prosthesis with Malleable Prosthesis. J Urol, 2016. 195: 694.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26343986

606. Habous, M., et al. Conservative Therapy is an Effective Option in Patients With Localized Infection After Penile Implant Surgery. J Sex Med, 2016. 13: 972.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27162191

607. Levine, L.A., et al. Penile Prosthesis Surgery: Current Recommendations From the International Consultation on Sexual Medicine. J Sex Med, 2016. 13: 489.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27045255

608. Scherzer, N.D., et al. Penile Prosthesis Complications: Planning, Prevention, and Decision Making. Sex Med Rev, 2019. 7: 349.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30033128

609. Hebert, K., et al. Acute Post-Inflatable Penile Prosthesis Glans Ischemia: Review of Incidence, Pathophysiology, and Management Recommendations. J Sex Med, 2019. 16: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30509507

610. Akakpo, W., et al. Critical Analysis of Satisfaction Assessment After Penile Prosthesis Surgery. Sex Med Rev, 2017. 5: 244.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28143706

611. Althof, S.E., et al. Contemporary Management of Disorders of Male Orgasm and Ejaculation. Urology, 2016. 93: 9.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26921646

612. Gao, J., et al. The impact of intravaginal ejaculatory latency time and erectile function on anxiety and depression in the four types of premature ejaculation: A large cross-sectional study in a chinese population. J Sex Med, 2014. 11: 521.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24274171

613. Kempeneers, P., et al. Sexual Cognitions, Trait Anxiety, Sexual Anxiety, and Distress in Men With Different Subtypes of Premature Ejaculation and in Their Partners. J Sex Marital Ther, 2018. 44: 319.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29161211

614. Rajkumar, R.P., et al. The association of anxiety with the subtypes of premature ejaculation: A chart review. Prim Care Companion CNS Disord, 2014. 16.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25664421

615. Ventus, D., et al. No Evidence for Long-Term Causal Associations Between Symptoms of Premature Ejaculation and Symptoms of Anxiety, Depression, and Sexual Distress in a Large, Population- Based Longitudinal Sample. J Sex Res, 2017. 54: 264.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27982691

616. Yang, Y., et al. Correlations and stratification analysis between premature ejaculation and psychological disorders. Andrologia, 2019: e13315.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31090231

617. Wiggins, A., et al. The Penile Sensitivity Ratio: A Novel Application of Biothesiometry to Assess Changes in Penile Sensitivity. J Sex Med, 2019. 16: 447.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30773499

618. Chen, X., et al. Penile sensory thresholds in subtypes of premature ejaculation: implications of comorbid erectile dysfunction. Asian J Androl, 2018. 20: 330.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29405168

619. Guo, L., et al. Significance of penile hypersensitivity in premature ejaculation. Sci Rep, 2017. 7: 10441.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28874780

620. Xia, J.D., et al. A reassessment of penile sensory pathways and effects of prilocaine-lidocaine cream in primary premature ejaculation. Int J Impot Res, 2014. 26: 186.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24572995

621. Salonia, A., et al. Quantitative sensory testing of peripheral thresholds in patients with lifelong premature ejaculation: a case-controlled study. J Sex Med, 2009. 6: 1755.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19453912
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020 177

622. Xin, Z.C., et al. Somatosensory evoked potentials in patients with primary premature ejaculation. J Urol, 1997. 158: 451.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9224321

623. Xin, Z.C., et al. Penile sensitivity in patients with primary premature ejaculation. J Urol, 1996. 156: 979.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8709378

624. Khan, H.L., et al. Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotypes and trinucleotide repeats of androgen receptor exert a combinatorial effect on hormonal milieu in patients with lifelong premature ejaculation. Andrology, 2018. 6: 916.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30019487

625. Roaiah, M.F., et al. Study of the prevalence of 5 HT-2C receptor gene polymorphisms in Egyptian patients with lifelong premature ejaculation. Andrologia, 2018. 50.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28730747

626. Janssen, P.K., et al. The 5-HT2C receptor gene Cys23Ser polymorphism influences the intravaginal ejaculation latency time in Dutch Caucasian men with lifelong premature ejaculation. Asian J Androl, 2014. 16: 607.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24799636

627. Janssen, P.K., et al. The 5-HT(1)A receptor C(1019)G polymorphism influences the intravaginal ejaculation latency time in Dutch Caucasian men with lifelong premature ejaculation. Pharmacol Biochem Behav, 2014. 121: 184.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24440118

628. Hsieh, J.T., et al. The activation of peripheral 5-HT1A receptors can inhibit seminal vesicle contraction: an in vivo animal study. Urology, 2011. 78: 376.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21676447

629. Janssen, P.K., et al. Serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism is associated with the intravaginal ejaculation latency time in Dutch men with lifelong premature ejaculation. J Sex Med, 2009. 6: 276.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19170855

630. Waldinger, M.D., et al. Changing paradigms from a historical DSM-III and DSM-IV view toward an evidence-based definition of premature ejaculation. Part I--validity of DSM-IV-TR. J Sex Med, 2006. 3: 682.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16839325

631. Waldinger, M.D., et al. Changing paradigms from a historical DSM-III and DSM-IV view toward an evidence-based definition of premature ejaculation. Part II--proposals for DSM-V and ICD-11. J Sex Med, 2006. 3: 693.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16839326

632. Waldinger, M.D., et al. Method and design of drug treatment research of subjective premature ejaculation in men differs from that of lifelong premature ejaculation in males: proposal for a new objective measure (part 1). Int J Impot Res, 2019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30647430

633. Waldinger, M.D. The pathophysiology of lifelong premature ejaculation. Transl Androl Urol, 2016. 5: 424.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27652215

634. Carani, C., et al. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. J Clin Endocrinol Metab, 2005. 90: 6472.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16204360

635. Corona, G., et al. Psycho-biological correlates of rapid ejaculation in patients attending an andrologic unit for sexual dysfunctions. Eur Urol, 2004. 46: 615.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15474272

636. McMahon, C.G., et al. The pathophysiology of acquired premature ejaculation. Transl Androl Urol, 2016. 5: 434.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27652216

637. Song, W.H., et al. Ten-Year Interval Changes in the Prevalence of Self-Identified Premature Ejaculation and Premature Ejaculation Based on an Estimated Intravaginal Ejaculation Latency Time of <3 Minutes in the General Population: The Korean Internet Sexuality Survey (KISS) 2016. J Sex Med, 2019. 16: 512.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30935468

638. Symonds, T., et al. Further evidence of the reliability and validity of the premature ejaculation diagnostic tool. Int J Impot Res, 2007. 19: 521.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17568761178
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020

639. Verze, P., et al. Premature Ejaculation Among Italian Men: Prevalence and Clinical Correlates From an Observational, Non-Interventional, Cross-Sectional, Epidemiological Study (IPER). Sexual medicine, 2018. 6: 193.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29803639

640. Richardson, D., et al. Premature ejaculation--does country of origin tell us anything about etiology? J Sex Med, 2005. 2: 508.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16422845

641. Waldinger, M.D., et al. Familial occurrence of primary premature ejaculation. Psychiatr Genet, 1998. 8: 37.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9564687

642. Janssen, P.K., et al. Measurement errors in polymerase chain reaction are a confounding factor for a correct interpretation of 5-HTTLPR polymorphism effects on lifelong premature ejaculation: a critical analysis of a previously published meta-analysis of six studies. PLoS One, 2014. 9: e88031.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24595335

643. Jern, P., et al. A reassessment of the possible effects of the serotonin transporter gene linked polymorphism 5-HTTLPR on premature ejaculation. Arch Sex Behav, 2013. 42: 45.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22810993

644. Jern, P., et al. Preliminary Evidence for an Association Between Variants of the Catechol-OMethyltransferase (COMT) Gene and Premature Ejaculation. J Sex Med, 2017. 14: 1558.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29198511

645. Screponi, E., et al. Prevalence of chronic prostatitis in men with premature ejaculation. Urology, 2001. 58: 198.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11489699

646. Shamloul, R., et al. Chronic prostatitis in premature ejaculation: a cohort study in 153 men. J Sex Med, 2006. 3: 150.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16409229

647. Chierigo, F., et al. Lower urinary tract symptoms and depressive symptoms among patients presenting for distressing early ejaculation. Int J Impot Res, 2019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31024115

648. Culha, M.G., et al. Frequency of etiological factors among patients with acquired premature ejaculation: prospective, observational, single-center study. Int J Impot Res, 2019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31477853

649. Corona, G., et al. Hypoprolactinemia: a new clinical syndrome in patients with sexual dysfunction. J Sex Med, 2009. 6: 1457.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19210705

650. Corona, G., et al. Premature and delayed ejaculation: two ends of a single continuum influenced by hormonal milieu. Int J Androl, 2011. 34: 41.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20345874

651. Kadihasanoglu, M., et al. Relation between blood vitamin B12 levels with premature ejaculation: case-control study. Andrologia, 2017. 49.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27681841

652. Abd El Aal, A.M., et al. Serum vitamin D level may be a novel potential risk factor for premature ejaculation: a comparative study. Int Urol Nephrol, 2018. 50: 1975.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30155606

653. Majzoub, A., et al. Premature ejaculation in type II diabetes mellitus patients: Association with glycemic control. Transl Androl Urol, 2016. 2: 248.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27141454

654. Bolat, D., et al. The relationship between acquired premature ejaculation and metabolic syndrome: a prospective, comparative study. Int J Impot Res, 2017. 29: 105.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28179637

655. Jeh, S.U., et al. Metabolic Syndrome Is an Independent Risk Factor for Acquired Premature Ejaculation. World J Mens Health, 2019. 37: 226.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30588783

656. Ventus, D., et al. Lifestyle Factors and Premature Ejaculation: Are Physical Exercise, Alcohol Consumption, and Body Mass Index Associated With Premature Ejaculation and Comorbid Erectile Problems? J Sex Med, 2016. 13: 1482.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27590186

657. Dunn, K.M., et al. Association of sexual problems with social, psychological, and physical problems in men and women: a cross sectional population survey. J Epidemiol Community Health, 1999. 53: 144.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10396490
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020 179

658. Xia, Y., et al. Relationship between premature ejaculation and depression: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore), 2016. 95: e4620.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27583879

659. El-Nashaar, A., et al. Antibiotic treatment can delay ejaculation in patients with premature ejaculation and chronic bacterial prostatitis. J Sex Med, 2007. 4: 491.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17367444

660. Rowland, D.L., et al. The psychological burden of premature ejaculation. J Urol, 2007. 177: 1065.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17296413

661. Hanafy, S., et al. Prevalence of premature ejaculation and its impact on the quality of life: Results from a sample of Egyptian patients. Andrologia, 2019: e13298.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31025424

662. Abdo, C.H. The impact of ejaculatory dysfunction upon the sufferer and his partner. Transl Androl Urol, 2016. 5: 460.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27652218

663. Burri, A., et al. Female partner's perception of premature ejaculation and its impact on relationship breakups, relationship quality, and sexual satisfaction. J Sex Med, 2014. 11: 2243.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24774717

664. Byers, E.S., et al. Premature or rapid ejaculation: heterosexual couples' perceptions of men's ejaculatory behavior. Arch Sex Behav, 2003. 32: 261.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12807298

665. Canat, L., et al. The relationship between female sexual function index domains and premature ejaculation. Int Urol Nephrol, 2018. 50: 633.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29497891

666. Limoncin, E., et al. Premature ejaculation results in female sexual distress: standardization and validation of a new diagnostic tool for sexual distress. J Urol, 2013. 189: 1830.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23142691

667. Solursh, D.S., et al. The human sexuality education of physicians in North American medical schools. Int J Impot Res, 2003. 15 Suppl 5: S41.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14551576

668. Sotomayor, M. The burden of premature ejaculation: the patient's perspective. J Sex Med, 2005. 2 Suppl 2: 110.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16422797

669. Parnham, A., et al. Classification and definition of premature ejaculation. Transl Androl Urol, 2016. 5: 416.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27652214

670. WHO International Classification of Diseases 11th Revision for Mortality and Morbidity Statistics (ICD- 11-MMS). The global standard for diagnostic health information. 2018.
https://www.who.int/classifications/icd/en/

671. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. 2013, Arlington.
https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm

672. Serefoglu, E.C., et al. An evidence-based unified definition of lifelong and acquired premature ejaculation: report of the second International Society for Sexual Medicine Ad Hoc Committee for the Definition of Premature Ejaculation. J Sex Med, 2014. 11: 1423.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24848805

673. Waldinger, M.D., et al. Differences between ICD-11 MMS and DSM-5 definition of premature ejaculation: a continuation of historical inadequacies and a source of serious misinterpretation by some European Regulatory Agencies (PART 2). Int J Impot Res, 2019.
https://www.nature.com/articles/s41443-018-0108-5

674. Shabsigh, R. Diagnosing premature ejaculation: a review. J Sex Med, 2006. 3 Suppl 4: 318.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16939476

675. Sharlip, I. Diagnosis and treatment of premature ejaculation: the physician's perspective. J Sex Med, 2005. 2 Suppl 2: 103.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16422796

676. Rowland, D.L., et al. Premature ejaculation: psychophysiological considerations in theory, research, and treatment. Annu Rev Sex Res, 1997. 8: 224.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10051895

677. Althof, S.E. Prevalence, characteristics and implications of premature ejaculation/rapid ejaculation. J Urol, 2006. 175: 842.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16469562180
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020

678. Althof, S.E., et al. Patient reported outcomes used in the assessment of premature ejaculation. Urol Clin North Am, 2007. 34: 581.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17983898

679. Waldinger, M.D., et al. Relevance of methodological design for the interpretation of efficacy of drug treatment of premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. Int J Impot Res, 2004. 16: 369.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14961051

680. Waldinger, M.D. Towards evidence-based drug treatment research on premature ejaculation: a critical evaluation of methodology. Int J Impot Res, 2003. 15: 309.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14562129

681. Giuliano, F., et al. Premature ejaculation: results from a five-country European observational study. Eur Urol, 2008. 53: 1048.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17950985

682. Patrick, D.L., et al. Premature ejaculation: an observational study of men and their partners. J Sex Med, 2005. 2: 358.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16422867

683. Patrick, D.L., et al. Interrelationships among measures of premature ejaculation: the central role of perceived control. J Sex Med, 2007. 4: 780.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17419817

684. Kempeneers, P., et al. Functional and psychological characteristics of belgian men with premature ejaculation and their partners. Arch Sex Behav, 2013. 42: 51.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22695640

685. Rosen, R.C., et al. Correlates to the clinical diagnosis of premature ejaculation: results from a large observational study of men and their partners. J Urol, 2007. 177: 1059.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17296411

686. Lee, W.K., et al. Can estimated intravaginal ejaculatory latency time be used interchangeably with stopwatch-measured intravaginal ejaculatory latency time for the diagnosis of lifelong premature ejaculation? Urology, 2015. 85: 375.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25623693

687. Waldinger, M.D., et al. Geometric mean IELT and premature ejaculation: appropriate statistics to avoid overestimation of treatment efficacy. J Sex Med, 2008. 5: 492.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18179458

688. Symonds, T., et al. Development and validation of a premature ejaculation diagnostic tool. Eur Urol, 2007. 52: 565.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17275165

689. Arafa, M., et al. Development and evaluation of the Arabic Index of Premature Ejaculation (AIPE). J Sex Med, 2007. 4: 1750.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17970977

690. McMahon, C.G. Ejaculatory latency vs. patient-reported outcomes (PROs) as study end points in premature ejaculation clinical trials. Eur Urol, 2007. 52: 321.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17445975

691. Althof, S., et al. Development and validation of a new questionnaire to assess sexual satisfaction, control, and distress associated with premature ejaculation. J Sex Med, 2006. 3: 465.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16681472

692. Rosen, R.C., et al. Development and validation of four-item version of Male Sexual Health Questionnaire to assess ejaculatory dysfunction. Urology, 2007. 69: 805.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17482908

693. Althof, S.E. Psychosexual therapy for premature ejaculation. Transl Androl Urol, 2016. 5: 475.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27652220

694. Cormio, L., et al. The Combination of Dapoxetine and Behavioral Treatment Provides Better Results than Dapoxetine Alone in the Management of Patients with Lifelong Premature Ejaculation. J Sex Med, 2015. 12: 1609.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26077706

695. Pavone, C., et al. Premature ejaculation: Pharmacotherapy vs group psychotherapy alone or in combination. Arch Ital Urol Androl, 2017. 89: 114.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28679182

696. Melnik, T., et al. Psychosocial interventions for premature ejaculation. Cochrane Database Syst Rev, 2011: CD008195.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21833964
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020 181

697. Porst, H., et al. Baseline characteristics and treatment outcomes for men with acquired or lifelong premature ejaculation with mild or no erectile dysfunction: integrated analyses of two phase 3 dapoxetine trials. J Sex Med, 2010. 7: 2231.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20412423

698. EMA. Fortacin: Summary of product characteristics. 2014.
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fortacin

699. Pryor, J.L., et al. Efficacy and tolerability of dapoxetine in treatment of premature ejaculation: an integrated analysis of two double-blind, randomised controlled trials. Lancet, 2006. 368: 929.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16962882

700. Qin, Z., et al. Safety and efficacy characteristics of oral drugs in patients with premature ejaculation: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Impot Res, 2019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31024113

701. Jian, Z., et al. Pharmacotherapy of premature ejaculation: a systematic review and network metaanalysis. Int Urol Nephrol, 2018. 50: 1939.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30225547

702. Sridharan, K., et al. Pharmacological interventions for premature ejaculation: a mixed-treatment comparison network meta-analysis of randomized clinical trials. Int J Impot Res, 2018. 30: 215.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29921893

703. Castiglione, F., et al. Current Pharmacological Management of Premature Ejaculation: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol, 2016. 69: 904.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26749092

704. Lue, T.F., et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. J Sex Med, 2004. 1: 6.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16422979

705. Rowland, D.L., et al. Attribution Patterns in Men Who Ejaculate Before They Desire: An Internet Survey. J Sex Marital Ther, 2016. 42: 462.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26168349

706. Rowland, D.L., et al. Sex Differences in Attributions to Positive and Negative Sexual Scenarios in Men and Women With and Without Sexual Problems: Reconsidering Stereotypes. Arch Sex Behav, 2019. 48: 855.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29980902

707. Kaya, C., et al. Is sexual function in female partners of men with premature ejaculation compromised? J Sex Marital Ther, 2015. 41: 379.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24779361

708. Rowland, D., et al. Practical tips for sexual counseling and psychotherapy in premature ejaculation. J Sex Med, 2011. 8 Suppl 4: 342.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21699672

709. Modi, N.B., et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of dapoxetine hydrochloride, a novel agent for the treatment of premature ejaculation. J Clin Pharmacol, 2006. 46: 301.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16490806

710. McMahon, C.G. Dapoxetine: a new option in the medical management of premature ejaculation. Ther Adv Urol, 2012. 4: 233.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23024705

711. McMahon, C.G., et al. Oral agents for the treatment of premature ejaculation: review of efficacy and safety in the context of the recent International Society for Sexual Medicine criteria for lifelong premature ejaculation. J Sex Med, 2011. 8: 2707.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21771283

712. Li, J., et al. Dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: a meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analysis. Ann Saudi Med, 2018. 38: 366.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30284992

713. McMahon, C.G., et al. Efficacy and safety of dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: integrated analysis of results from five phase 3 trials. J Sex Med, 2011. 8: 524.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21059176

714. McMahon, C., et al. The Asia-Pacific Flexible Dose Study of Dapoxetine and Patient Satisfaction in Premature Ejaculation Therapy: The PASSION Study. Sex Med, 2016. 4: e18.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26944775

715. Yue, F.G., et al. Efficacy of Dapoxetine for the Treatment of Premature Ejaculation: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials on Intravaginal Ejaculatory Latency Time, Patient-reported Outcomes, and Adverse Events. Urology. 2016. 85: 856.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25817107182
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020

716. McMahon, C.G. Efficacy of dapoxetine in the treatment of premature ejaculation. Clin Med Insights Reprod Health, 2011. 5: 25.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24453509

717. Buvat, J., et al. Dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial in 22 countries. Eur Urol, 2009. 55: 957.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19195772

718. Verze, P., et al. Comparison of Treatment of Emergent Adverse Events in Men With Premature Ejaculation Treated With Dapoxetine and Alternate Oral Treatments: Results From a Large Multinational Observational Trial. J Sex Med. 2016. 13: 194.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26805941

719. Kowey, P.R., et al. Cardiovascular safety profile of dapoxetine during the premarketing evaluation. Drugs R D, 2011. 11: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21410293

720. EMA. Priligy Article 29 referral - Annex III - Summary of Product Characteristics, Labelling and Package Leaflet. 2012.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/priligy-article-29-referral-annex-iii_en.pdf

721. EMA. Priligy Article 29 referral - Assessment Report for Priligy and Associated Names. 2012.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/priligy-article-29-referral-assessment-report_

722. en.pdf 722. Mirone, V., et al. Results from a prospective observational study of men with premature ejaculation treated with dapoxetine or alternative care: the PAUSE study. Eur Urol, 2014. 65: 733.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23993257

723. Dresser, M.J., et al. Dapoxetine, a novel treatment for premature ejaculation, does not have pharmacokinetic interactions with phosphodiesterase-5 inhibitors. Int J Impot Res, 2006. 18: 104.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16307008

724. McMahon, C.G., et al. Efficacy and safety of dapoxetine in men with premature ejaculation and concomitant erectile dysfunction treated with a phosphodiesterase type 5 inhibitor: randomized, placebo-controlled, phase III study. J Sex Med, 2013. 10: 2312.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23845016

725. Abu El-Hamd, M., et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of the on-demand use of paroxetine, dapoxetine, sildenafil and combined dapoxetine with sildenafil in treatment of patients with premature ejaculation: A randomised placebo-controlled clinical trial. Andrologia, 2018. 50.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28497478

726. Tuken, M., et al. Efficacy and safety of dapoxetine/sildenafil combination tablets in the treatment of men with premature ejaculation and concomitant erectile dysfunction-DAP-SPEED Study. Int J Impot Res, 2019. 31: 92.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30705437

727. Borgdorff, A.J., et al. Ejaculation elicited by microstimulation of lumbar spinothalamic neurons. Eur Urol, 2008. 54: 449.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18394782

728. Truitt, W.A., et al. Identification of a potential ejaculation generator in the spinal cord. Science, 2002. 297: 1566.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12202834

729. Giuliano, F. 5-Hydroxytryptamine in premature ejaculation: opportunities for therapeutic intervention. Trends Neurosci, 2007. 30: 79.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17169440

730. Waldinger, M.D., et al. Paroxetine treatment of premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Am J Psychiatry, 1994. 151: 1377.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8067497

731. Olivier, B., et al. Serotonin, serotonergic receptors, selective serotonin reuptake inhibitors and sexual behaviour. Int Clin Psychopharmacol, 1998. 13 Suppl 6: S9.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9728669

732. Zhang, D., et al. Paroxetine in the treatment of premature ejaculation: a systematic review and metaanalysis. BMC Urol, 2019. 19: 2.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30606186

733. Waldinger, M.D. Emerging drugs for premature ejaculation. Expert Opin Emerg Drugs, 2006. 11: 99.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16503829

734. Waldinger, M.D. Premature ejaculation: definition and drug treatment. Drugs, 2007. 67: 547.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17352514
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020 183

735. Goodman, R.E. An assessment of clomipramine (Anafranil) in the treatment of premature ejaculation. J Int Med Res, 1980. 8 Suppl 3: 53.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7193614

736. Choi, J.B., et al. Efficacy and Safety of On Demand Clomipramine for the Treatment of Premature Ejaculation: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase III Clinical Trial. J Urol, 2019. 201: 147.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30086277

737. Kim, S.W., et al. Tolerability and adequate therapeutic dosage of oral clomipramine for the treatment of premature ejaculation: A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, parallelgrouped clinical study. Int J Impot Res, 2018. 30: 65.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29203842

738. Waldinger, M.D., et al. Effect of SSRI antidepressants on ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline. J Clin Psychopharmacol, 1998. 18: 274.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9690692

739. Waldinger, M.D., et al. SSRIs and ejaculation: a double-blind, randomized, fixed-dose study with paroxetine and citalopram. J Clin Psychopharmacol, 2001. 21: 556.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11763001

740. Tanrikut, C., et al. Antidepressant-associated changes in semen parameters. Urology, 2007. 69: 185. e5.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17270655

741. Tanrikut, C., et al. Adverse effect of paroxetine on sperm. Fertil Steril, 2010. 94: 1021.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19515367

742. Koyuncu, H., et al. Escitalopram treatment for premature ejaculation has a negative effect on semen parameters. Int J Impot Res, 2011. 23: 257.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21776003

743. Koyuncu, H., et al. Deleterious effects of selective serotonin reuptake inhibitor treatment on semen parameters in patients with lifelong premature ejaculation. Int J Impot Res, 2012. 24: 171.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22573230

744. Morales, A., et al. A review of the current status of topical treatments for premature ejaculation. BJU Int, 2007. 100: 493.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17608824

745. Sachs, B.D., et al. Maintenance of erection of penile glans, but not penile body, after transection of rat cavernous nerves. J Urol, 1991. 146: 900.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1875517

746. Wieder, J.A., et al. Anesthetic block of the dorsal penile nerve inhibits vibratory-induced ejaculation in men with spinal cord injuries. Urology, 2000. 55: 915.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10840108

747. Martyn-St James, M., et al. Topical anaesthetics for premature ejaculation: A systematic review and meta-analysis. Sex Health, 2016. 13: 114.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26599522

748. Pu, C., et al. Topical anesthetic agents for premature ejaculation: a systematic review and metaanalysis. Urology, 2013. 81: 799.23434101
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23434101

749. Atikeler, M.K., et al. Optimum usage of prilocaine-lidocaine cream in premature ejaculation. Andrologia, 2002. 34: 356.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12472618

750. Busato, W., et al. Topical anaesthetic use for treating premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. BJU Int, 2004. 93: 1018.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15142155

751. Sutton, M., et al. Promescent Has a Cytotoxic Impact on Fresh Human Sperm In Vitro. Urology, 2018. 114: 95.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29307732

752. Porst, H., et al. Fortacin Spray for the Treatment of Premature Ejaculation. Urologia, 2017. 84: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30047847

753. Henry, R., et al. TEMPE: Topical Eutectic-Like Mixture for Premature Ejaculation. Expert Opin Drug Deliv, 2008. 5: 251.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18248322

754. Dinsmore, W.W., et al. Topical eutectic mixture for premature ejaculation (TEMPE): a novel aerosoldelivery form of lidocaine-prilocaine for treating premature ejaculation. BJU Int, 2007. 99: 369.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17129234184
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020

755. Dinsmore, W.W., et al. PSD502 improves ejaculatory latency, control and sexual satisfaction when applied topically 5 min before intercourse in men with premature ejaculation: results of a phase III, multicentre, double-blind, placebo-controlled study. BJU Int, 2009. 103: 940.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19245438

756. Carson, C., et al. PSD502 increases ejaculatory latency, control and satisfaction: Results of a phase III, randomized, doubleblind, placebo-controlled study in the US and Europe. J Sex Med, 2010. [No abstract available].

757. ECCR, Fortacin 150 mg/ml + 50 mg/ml cutaneous spray solution - Summary of Product Characteristcs. 2015.
https://www.medicines.org.uk/emc/product/9620/smpc

758. Waldinger, M.D. Drug treatment options for premature ejaculation. Expert Opin Pharmacother, 2018. 19: 1077.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30028639

759. Wyllie, M.G., et al. The role of local anaesthetics in premature ejaculation. BJU Int, 2012. 110: E943.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22758648

760. Morales, A. Evolving therapeutic strategies for premature ejaculation: The search for on-demand treatment - topical versus systemic. Can Urol Assoc J, 2012. 6: 380.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23093633

761. Frink, M.C., et al. Influence of tramadol on neurotransmitter systems of the rat brain. Arzneimittelforschung, 1996. 46: 1029.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8955860

762. Bar-Or, D., et al. A randomized double-blind, placebo-controlled multicenter study to evaluate the efficacy and safety of two doses of the tramadol orally disintegrating tablet for the treatment of premature ejaculation within less than 2 minutes. Eur Urol, 2012. 61: 736.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21889833

763. FDA, U. Warning letter to William Weldon, CEO & Chairman of Johnson & Johnson, regarding Ultram-ER web advertisement. 2009.
http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../UCM153130.pdf

764. Kurkar, A., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of "on-demand" tramadol for treatment of premature ejaculation. Urol Ann, 2015. 7: 205.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25835132

765. Kirby, E.W., et al. Tramadol for the management of premature ejaculation: A timely systematic review. Int J Impot Res. 2015. 27: 121.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25971856

766. Martyn St James, M., et al. Tramadol for premature ejaculation: a systematic review and metaanalysis. [Review]. BMC Urol, 2015. 15: 6
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25636495

767. Hamidi-Madani, A., et al. The Efficacy and Safety of On-demand Tramadol and Paroxetine Use in Treatment of Life Long Premature Ejaculation: A Randomized Double-blind Placebo-controlled Clinical Trial. J Reprod Infertil, 2018. 19: 10.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29850442

768. McMahon, C.G., et al. Efficacy of sildenafil citrate (Viagra) in men with premature ejaculation. J Sex Med, 2005. 2: 368.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16422868

769. Abu El-Hamd, M. Efficacy and safety of daily use of tadalafil in treatment of patients with premature ejaculation: A randomised placebo-controlled clinical trial. Andrologia, 2018. 50: e13005.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29527702

770. Salonia, A., et al. A prospective study comparing paroxetine alone versus paroxetine plus sildenafil in patients with premature ejaculation. J Urol, 2002. 168: 2486.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12441946

771. Zhang, X.S., et al. [Comparison between sildenafil plus sertraline and sertraline alone in the treatment of premature ejaculation]. Zhonghua Nan Ke Xue, 2005. 11: 520.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16078671

772. Chen, J., et al. Efficacy of sildenafil as adjuvant therapy to selective serotonin reuptake inhibitor in alleviating premature ejaculation. Urology, 2003. 61: 197.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12559295

773. Polat, E.C., et al. Combination therapy with selective serotonin reuptake inhibitors and phosphodiesterase-5 inhibitors in the treatment of premature ejaculation. Andrologia. 47 (5) (pp 487 492), 2015. Date of Publication: 01 Jun 2015., 2015.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24811578
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020 185

774. Tang, W., et al. [Clinical efficacy of Viagra with behavior therapy against premature ejaculation]. Zhonghua Nan Ke Xue, 2004. 10: 366.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15190831

775. McMahon, C.G., et al. Efficacy of type-5 phosphodiesterase inhibitors in the drug treatment of premature ejaculation: a systematic review. BJU Int, 2006. 98: 259.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16879663

776. Wang, W.F., et al. Phosphodiesterase 5 inhibitors in the treatment of premature ejaculation. Int J Androl, 2006. 29: 503.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16573707

777. Bai, Y., et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Plus Phosphodiesterase-5 Inhibitors for Premature Ejaculation: A Systematic Review and Meta-analysis. Urology, 2015. 86: 758.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26247816

778. Moudi, E., et al. Comparison Between Tadalafil Plus Paroxetine and Paroxetine Alone in the Treatment of Premature Ejaculation. Nephrourol Monthly, 2016. 8: e32286.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26981497

779. Sun, Y., et al. Efficacy of Phosphodiesterase-5 Inhibitor in Men With Premature Ejaculation: A New Systematic Review and Meta-analysis. [Review]. Urology, 2015. 86: 947.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26278825

780. Men, C., et al. Efficacy and safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors on primary premature ejaculation in men receiving selective serotonin reuptake inhibitors therapy: a systematic review and meta-analysis. Andrologia, 2016. 48: 978.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26791333

781. Martyn-St James, M., et al. Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for Premature Ejaculation: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol Focus, 2017. 3: 119.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28720356

782. Bhat, G.S., et al. Effectiveness of 'on demand' silodosin in the treatment of premature ejaculation in patients dissatisfied with dapoxetine: a randomized control study. Cent European J Urol, 2016. 69: 280.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27729995

783. Sato, Y., et al. Silodosin versus naftopidil in the treatment of premature ejaculation: A prospective multicenter trial. Int J Urol, 2017. 24: 626.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28627033

784. Sato, Y., et al. Silodosin and its potential for treating premature ejaculation: a preliminary report. Int J Urol, 2012. 19: 268.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22188258

785. Tuken, M., et al. On-demand Modafinil Improves Ejaculation Time and Patient-reported Outcomes in Men With Lifelong Premature Ejaculation. Urology, 2016. 94: 139.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27151339

786. Sahin, S., et al. A Prospective Randomized Controlled Study to Compare Acupuncture and Dapoxetine for the Treatment of Premature Ejaculation. Urol Int, 2016. 97: 104.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27049323

787. Kim, J.J., et al. Effects of glans penis augmentation using hyaluronic acid gel for premature ejaculation. Int J Impot Res, 2004. 16: 547.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15057258

788. Kwak, T.I., et al. Long-term effects of glans penis augmentation using injectable hyaluronic acid gel for premature ejaculation. Int J Impot Res, 2008. 20: 425.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18548080

789. Abdallah, H., et al. Treatment of premature ejaculation by glans penis augmentation using hyaluronic acid gel: a pilot study. Andrologia, 2012. 44 Suppl 1: 650.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22013959

790. Alahwany, A., et al. Hyaluronic acid injection in glans penis for treatment of premature ejaculation: a randomized controlled cross-over study. Int J Impot Res, 2019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30610210

791. Ahn, S.T., et al. Complications of glans penis augmentation. Int J Impot Res, 2019. 31: 245.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30478264

792. Clement, P., et al. Inhibition of ejaculation by the non-peptide oxytocin receptor antagonist GSK557296: a multi-level site of action. Br J Pharmacol, 2013. 169: 1477.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23530818186
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020

793. Shinghal, R., et al. Safety and efficacy of epelsiban in the treatment of men with premature ejaculation: a randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. J Sex Med, 2013. 10: 2506.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23937679

794. Osterloh, I.H., et al. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Single Oral Doses of a Novel Oxytocin Receptor Antagonist-Cligosiban-in Development for Premature Ejaculation: Three Randomized Clinical Trials in Healthy Subjects. J Sex Med, 2018. 15: 1547.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30341006

795. Wayman, C., et al. Cligosiban, A Novel Brain-Penetrant, Selective Oxytocin Receptor Antagonist, Inhibits Ejaculatory Physiology in Rodents. J Sex Med, 2018. 15: 1698.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30527053

796. McMahon, C., et al. The Oxytocin Antagonist Cligosiban Prolongs Intravaginal Ejaculatory Latency and Improves Patient-Reported Outcomes in Men with Lifelong Premature Ejaculation: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Proof-of-Concept Trial (PEPIX). J Sex Med, 2019. 16: 1178.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31351659

797. Shin, D.H., et al. The Evaluation and Treatment of Delayed Ejaculation. Sex Med Rev, 2014. 2: 121.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27784563

798. Abdel-Hamid, I.A., et al. Delayed Ejaculation: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. World J Mens Health, 2018. 36: 22.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29299903

799. Morgentaler, A., et al. Delayed Ejaculation and Associated Complaints: Relationship to Ejaculation Times and Serum Testosterone Levels. J Sex Med, 2017. 14: 1116.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28807505

800. Paduch, D.A., et al. Clinical and Demographic Correlates of Ejaculatory Dysfunctions Other Than Premature Ejaculation: A Prospective, Observational Study. J Sex Med, 2015. 12: 2276.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26511106

801. Butcher, M.J., et al. , Treatment of Delayed Ejaculation, In: The Textbook of Clinical Sexual Medicine, W.W. IsHak, Editor. 2017, Springer International Publishing: Cham.

802. Rowland, D., et al. Disorders of orgasm and ejaculation in men. J Sex Med, 2010. 7: 1668.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20388164

803. Carvalheira, A., et al. Individual and Relationship Factors Associated With the Self-Identified Inability to Experience Orgasm in a Community Sample of Heterosexual Men From Three European Countries. J Sex Marital Ther, 2016. 42: 257.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25650656

804. Althof, S.E. Psychological interventions for delayed ejaculation/orgasm. Int J Impot Res, 2012. 24: 131.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22378496

805. Butcher, M.J., et al. How is delayed ejaculation defined and treated in North America? Andrology, 2015. 3: 626.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26013106

806. Geboes, K., et al. Primary anejaculation: diagnosis and therapy. Fertil Steril, 1975. 26: 1018.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1081053

807. Ohl, D.A., et al. Anejaculation and retrograde ejaculation. Urol Clin North Am, 2008. 35: 211.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18423241

808. Brindley, G.S. Reflex ejaculation under vibratory stimulation in paraplegic men. Paraplegia, 1981. 19: 299.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7279433

809. Schatte Edward, C., et al. Treatment of infertility due to anejaculation in the male with electroejaculation and intracytoplasmic sperm injection. J Urol, 2000. 163: 1717.
https://www.auajournals.org/doi/abs/10.1016/S0022-5347%2805%2967527-1

810. Esteves, S.C., et al. An update on sperm retrieval techniques for azoospermic males. Clinics (Sao Paulo), 2013. 68 Suppl 1: 99.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23503959

811. Maurer, C.A., et al. Total mesorectal excision preserves male genital function compared with conventional rectal cancer surgery. Brit J Surg, 2001. 88: 1501.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11683749

812. Parnham, A., et al. Retrograde ejaculation, painful ejaculation and hematospermia. Transl Androl Urol, 2016. 5: 592.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27652230
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020 187

813. Edwards, A. Chronic disease of the colliculus seminalis. Brit Med J, 1909. 2: 1672.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20764794

814. Grosse, A.B. Remarks on Impotentia Cocundi and Sexual Neurasthenia and Their Treatment. California State J Med, 1911. 9: 25.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18735133

815. Irwin, W.K. Pain in genito-urinary affections : Its Variations and their Interpretation. British Medical Journal, 1922. 2: 457.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20770853

816. Tran, C.N., et al. Sexual dysfunction in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. World J Urol, 2013. 31: 741.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23579441

817. Kleinberg, L., et al. Treatment-related symptoms during the first year following transperineal 125I prostate implantation. Int J Radiat Oncol, Biol, Phys, 1994. 28: 985.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8138452

818. Walz, J., et al. Ejaculatory disorders may affect screening for prostate cancer. J Urol, 2007. 178: 232.
https://www.auajournals.org/doi/10.1016/j.juro.2007.03.037

819. Koeman, M., et al. Orgasm after radical prostatectomy. Brit J Urol, 1996. 77: 861.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8705222

820. Matsushita, K., et al. The evolution of orgasmic pain (dysorgasmia) following radical prostatectomy. J Sex Med, 2012. 9: 1454.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22458302

821. Merrick, G.S., et al. Short-term sexual function after prostate brachytherapy. Int J Cancer, 2001. 96: 313.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11582584

822. Butler, J.D., et al. Painful ejaculation after inguinal hernia repair. J Royal Soc Med, 1998. 91: 432.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9816362

823. Aizenberg, D., et al. Painful ejaculation associated with antidepressants in four patients. The J Clin Psych, 1991. 52: 461.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1744063

824. Kulik, F.A., et al. Case report of painful ejaculation as a side effect of amoxapine. Am J Psych, 1982. 139: 234.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7055299

825. Michael, A. Venlafaxine-induced painful ejaculation. Br J Psychiatry, 2000. 177: 282.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11040898

826. Lange, W.R., et al. Can ciguatera be a sexually transmitted disease? J Toxicol Clin Toxicol, 1989. 27: 193.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2810444

827. Senthilkumaran, S., et al. Painful ejaculation. Something fishy. Saudi Med J, 2010. 31: 451.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20383428

828. Kaplan, H.S. Post-ejaculatory pain syndrome. J Sex Marital Ther, 1993. 19: 91.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8336348

829. Demyttenaere, K., et al. Painful ejaculation and urinary hesitancy in association with antidepressant therapy: relief with tamsulosin. European Neuropsychopharmacology: J Eur Coll Neuropsychopharmacol, 2002. 12: 337.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12126873

830. Jordi, P., et al. Management of ejaculation pain with topiramate: a case report. Clin J Pain, 2004. 20: 368.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15322446

831. Cornel, E.B., et al. The effect of biofeedback physical therapy in men with Chronic Pelvic Pain Syndrome Type III. Eur Urol, 2005. 47: 607.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15826751

832. Tuhkanen, K., et al. Sexual function of LUTS patients before and after neodymium laser prostatectomy and transurethral resection of prostate. A prospective, randomized trial. Urol Int, 2004. 73: 137.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15331898

833. Krause, W. Transurethral resection of the ejaculatory ducts for treating ejaculatory symptoms. BJU Int, 2005. 96: 1145.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16225549

834. Giuliano, F., et al. Physiology of ejaculation: emphasis on serotonergic control. Eur Urol, 2005. 48: 408.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15996810188
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020

835. Proctor, K.G., et al. The effect of sympathomimetic drugs on post-lymphadenectomy aspermia. J Urol, 1983. 129: 837.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6842716

836. Gilja, I., et al. Retrograde ejaculation and loss of emission: possibilities of conservative treatment. Eur Urol, 1994. 25: 226.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8200405

837. Hotchkiss, R.S., et al. Artificial insemination with semen recovered from the bladder. Fertil Steril, 1954. 6: 37.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13220644

838. Templeton, A., et al. Successful circumvention of retrograde ejaculation in an infertile diabetic man. Case report. Brit J Obstet Gynaecol, 1982. 89: 1064.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7171519

839. Crich, J.P., et al. Infertility in men with retrograde ejaculation: the action of urine on sperm motility, and a simple method for achieving antegrade ejaculation. Fertil Steril, 1978. 30: 572.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/720646

840. Di Sante, S., et al. Epidemiology of delayed ejaculation. Transl Androl Urol, 2016. 5: 541.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27652226

841. Jenkins, L.C., et al. Delayed orgasm and anorgasmia. Fertil Steril, 2015. 104: 1082.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26439762

842. Calabrò, R.S., et al. Anorgasmia during pregabalin add-on therapy for partial seizures. Epileptic Disorders: Int Epilepsy J Videotape, 2013. 15: 358.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23906723

843. McMahon, C.G., et al. Standard operating procedures in the disorders of orgasm and ejaculation. J Sex Med, 2013. 10: 204.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22970767

844. McCormick, S., et al. Reversal of fluoxetine-induced anorgasmia by cyproheptadine in two patients. J Clin Psych, 1990. 51: 383.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2211550

845. Balon, R. Intermittent amantadine for fluoxetine-induced anorgasmia. J Sex Marital Ther, 1996. 22: 290.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9018655

846. Balogh, S., et al. Treatment of fluoxetine-induced anorgasmia with amantadine. J Clin Psych, 1992. 53: 212.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1607353

847. Price, J., et al. Treatment of clomipramine-induced anorgasmia with yohimbine: a case report. J Clin Psych, 1990. 51: 32.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2295589

848. Jacobsen, F.M. Fluoxetine-induced sexual dysfunction and an open trial of yohimbine. J Clin Psych, 1992. 53: 119.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1564046

849. Ashton, A.K., et al. Bupropion as an antidote for serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. J Clin Psych, 1998. 59: 112.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9541153

850. Kumar, P., et al. Haematospermia - a systematic review. Annals of the Royal College of Surgeons of England, 2006. 88: 339.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16834849

851. Ahmad, I., et al. Hemospermia. J Urol, 2007. 177: 1613.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17437771

852. Akhter, W., et al. Should every patient with hematospermia be investigated? A critical review. Centr Eur J Urol, 2013. 66: 79.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24758999

853. Hosseinzadeh, K., et al. ACR Appropriateness Criteria((R)) Hematospermia. J Am Coll Radiol, 2017. 14: S154.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28473071

854. Bhaduri, S., et al. Haematospermia associated with malignant hypertension. Sex Transmit Infect, 1999. 75: 200.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10448405

855. Close, C.F., et al. The association between haemospermia and severe hypertension. Postgrad Med J, 1991. 67: 157.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2041846

856. SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020 189 856. Bamberger, E., et al. Detection of sexually transmitted pathogens in patients with hematospermia. The Israel Medical Association journal: IMAJ, 2005. 7: 224.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15849869

857. Munkel witz, R., et al. Current perspectives on hematospermia: a review. J Androl, 1997. 18: 6.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9089062

858. Cho, I.R., et al. Magnetic resonance imaging in hemospermia. J Urol, 1997. 157: 258.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8976266

859. Lencioni, R., et al. Endorectal coil MR imaging findings in hemospermia. Magma (New York, N.Y.), 1999. 8: 91.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10456371

860. Li, Y.-F., et al. Imaging diagnosis, transurethral endoscopic observation, and management of 43 cases of persistent and refractory hematospermia. J Androl, 2012. 33: 906.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22323622

861. Cui, Z.-Q., et al. [Transurethral seminal vesiculoscopy combined with finasteride for recurrent hematospermia]. Zhonghua Nan Ke Xue = Nat J Androl, 2014. 20: 536.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25029861

862. Liu, Z.-Y., et al. Transurethral seminal vesiculoscopy in the diagnosis and treatment of persistent or recurrent hemospermia: a single-institution experience. Asian J Androl, 2009. 11: 566.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19701221

863. Xing, C., et al. Prospective trial comparing transrectal ultrasonography and transurethral seminal vesiculoscopy for persistent hematospermia. Int J Urol: Off J Japanese Urol Ass, 2012. 19: 437.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22221075

864. Lowell, D.M., et al. Melanospermia: a hitherto undescribed entity. J Urol, 1966. 95: 407.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5906009

865. Smith, G.W., et al. Melanospermia: an unusual presentation of malignant melanoma. J Urol, 1973. 110: 314.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4725737

866. Manohar, T., et al. Transrectal ultrasound- and fluoroscopic-assisted transurethral incision of ejaculatory ducts: a problem-solving approach to nonmalignant hematospermia due to ejaculatory duct obstruction. J Endourol, 2008. 22: 1531.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18690817

867. Fuse, H., et al. Transurethral incision for hematospermia caused by ejaculatory duct obstruction. Arch Androl, 2003. 49: 433.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1455325

868. Mittal, P.K., et al. Hematospermia Evaluation at MR Imaging. Radiographics, 2016. 36: 1373.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27517360

869. Suh, Y., et al. Etiologic classification, evaluation, and management of hematospermia. Transl Androl Urol, 2017. 6: 959.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29184797

870. WHO International statistical classification of diseases and related health problems. Vol. 1. 2004.
https://apps.who.int/iris/handle/10665/246208

871. McCabe, M.P., et al. Definitions of Sexual Dysfunctions in Women and Men: A Consensus Statement From the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015. J Sex Med, 2016. 13: 135.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26953828

872. Levine, S.B. The nature of sexual desire: a clinician's perspective. Arch Sex Behav, 2003. 32: 279.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12807300

873. Rubio-Aurioles, E., et al. Standard operational procedures for low sexual desire in men. J Sex Med, 2013. 10: 94.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22971157

874. Carvalho, J., et al. Predictors of men's sexual desire: the role of psychological, cognitive-emotional, relational, and medical factors. J Sex Res, 2011. 48: 254.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20191421

875. Carvalho, J., et al. Gender issues and sexual desire: the role of emotional and relationship variables. J Sex Med, 2010. 7: 2469.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20102479

876. Carvalho, J., et al. Biopsychosocial determinants of men's sexual desire: testing an integrative model. J Sex Med, 2011. 8: 754.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21176114190
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020

877. Nimbi, F.M., et al. Expanding the Analysis of Psychosocial Factors of Sexual Desire in Men. J Sex Med, 2018. 15: 230.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29292060

878. Nimbi, F.M., et al. Testing a Conceptual Model for Men's Sexual Desire Referring to Automatic Thoughts, Emotions, Sexual Function, and Sexism. J Sex Med, 2018. 15: 1518.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30415808

879. Carvalheira, A., et al. Correlates of men's sexual interest: a cross-cultural study. J Sex Med, 2014. 11: 154.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24344639

880. Mark, K.P., et al. Maintaining Sexual Desire in Long-Term Relationships: A Systematic Review and Conceptual Model. J Sex Res, 2018. 55: 563.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29521522

881. Deziel, J., et al. Anxiety, Dispositional Mindfulness, and Sexual Desire in Men Consulting in Clinical Sexology: A Mediational Model. J Sex Marital Ther, 2018. 44: 513.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29281564

882. Zitzmann, M., et al. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. J Clin Endocrinol Metab, 2006. 91: 4335.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16926258

883. Meuleman, E.J., et al. Hypoactive sexual desire disorder: an underestimated condition in men. BJU Int, 2005. 95: 291.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15679780

884. Dei, M., et al. Sex steroids and libido. Eur J Contracept Reprod Health Care, 1997. 2: 253.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9678082

885. Spector, I.P., et al. The sexual desire inventory: development, factor structure, and evidence of reliability. J Sex Marital Ther, 1996. 22: 175.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8880651

886. Kennedy, S.H., et al. Sexual dysfunction before antidepressant therapy in major depression. J Affect Disord, 1999. 56: 201.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10701478

887. Isidori, A.M., et al. Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf), 2005. 63: 381.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16181230

888. Corona, G., et al. Effect of hyperprolactinemia in male patients consulting for sexual dysfunction. J Sex Med, 2007. 4: 1485.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17655655

889. Jannini, E.A., et al. Couplepause: A New Paradigm in Treating Sexual Dysfunction During Menopause and Andropause. Sex Med Rev, 2018. 6: 384.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29371146

890. Wang, A.T., et al. Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. Syst Rev, 2012. 1: 33.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22828169

891. Cuijpers, P., et al. The contribution of active medication to combined treatments of psychotherapy and pharmacotherapy for adult depression: a meta-analysis. Acta Psychiatr Scand, 2010. 121: 415.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19922522

892. Yachia, D., et al. The incidence of congenital penile curvature. J Urol, 1993. 150: 1478.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8411431

893. Montag, S., et al. Abnormalities of penile curvature: chordee and penile torsion. Sci World J, 2011. 11: 1470.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21805016

894. Baskin, L.S., et al. Penile curvature. Urology, 1996. 48: 347.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8804484

895. Menon, V., et al. Do adult men with untreated ventral penile curvature have adverse outcomes? J Pediatr Urol, 2016. 12: 31.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26776946

896. Hayashi, Y., et al. Can spongioplasty prevent fistula formation and correct penile curvature in TIP urethroplasty for hypospadias? Urology, 2013. 81: 1330.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23453651

897. Akbulut, F., et al. Neurovascular bundle dissection for Nesbit procedure in congenital penile curvature patients: Medial or lateral? Asian J Androl, 2014. 16: 442.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24625879
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020 191

898. Alei, G., et al. New surgical technique for ventral penile curvature without circumcision. BJU Int, 2014. 113: 968.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25035866

899. Bhat, A., et al. Correlation of severity of penile torsion with type of hypospadias & ventral penile curvature and their management. Afric J Urol, 2015. 21: 111.
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1110570415000168

900. Cantoro, U., et al. Plication corporoplasty for congenital penile curvature: our results with long-term follow-up. Int Urol Nephrol, 2014. 46: 1741.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24818593

901. Chung, P.H., et al. Dorsal plication without degloving is safe and effective for correcting ventral penile deformities. Urology, 2014. 84: 1228.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25443939

902. Golomb, D., et al. Long-term Results of Ventral Penile Curvature Repair in Childhood. Urology, 2018. 112: 161.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29051007

903. Perdzynski, W., et al. Three anatomical levels: Possibilities to decrease invasiveness of reconstructive surgery for congenital penile curvature. Centr Eur J Urol, 2017. 70: 280.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29104792

904. Schlomer, B.J. Correction of Residual Ventral Penile Curvature After Division of the Urethral Plate in the First Stage of a 2-Stage Proximal Hypospadias Repair. Curr Urol Rep, 2017. 18: 13.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28213855

905. Seo, S., et al. Correction of penile ventral curvature in patients with minor or no hypospadias: a single surgeon's experience of 43 cases. Pediatr Surg Int, 2016. 32: 975.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27488311

906. Shaeer, O., et al. Shaeer's Corporal Rotation III: Shortening-Free Correction of Congenital Penile Curvature - The Noncorporotomy Technique. Eur Urol, 2016. 69: 129.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26298209

907. Shaeer, O. Shaeer's corporal rotation for length-preserving correction of penile curvature: modifications and 3-year experience. J Sex Med, 2008. 5: 2716.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18624969

908. Shaeer, O. Trans-corporal incision of Peyronie's plaques. J Sex Med, 2011. 8: 589.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20955315

909. Shaeer, O. Shaeer's Corporal Rotation. J Sex Med, 2010. 7: 16.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20092460

910. Chung, E., et al. Prevalence of penile curvature: a population-based cross-sectional study in metropolitan and rural cities in Australia. BJU Int, 2018. 122: 42.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30387224

911. Arafa, M., et al. The prevalence of Peyronie's disease in diabetic patients with erectile dysfunction. Int J Impot Res, 2007. 19: 213.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16915304

912. Kumar, B., et al. A clinico-aetiological and ultrasonographic study of Peyronie's disease. Sex Health, 2006. 3: 113.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16800397

913. La Pera, G., et al. Peyronie's disease: prevalence and association with cigarette smoking. A multicenter population-based study in men aged 50-69 years. Eur Urol, 2001. 40: 525.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11752860

914. Lindsay, M.B., et al. The incidence of Peyronie's disease in Rochester, Minnesota, 1950 through 1984. J Urol, 1991. 146: 1007.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1895413

915. Mulhall, J.P., et al. Subjective and objective analysis of the prevalence of Peyronie's disease in a population of men presenting for prostate cancer screening. J Urol, 2004. 171: 2350.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15126819

916. Rhoden, E.L., et al. Prevalence of Peyronie's disease in men over 50-y-old from Southern Brazil. Int J Impot Res, 2001. 13: 291.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11890516

917. Schwarzer, U., et al. The prevalence of Peyronie's disease: results of a large survey. BJU Int, 2001. 88: 727.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11890244

918. Sommer, F., et al. Epidemiology of Peyronie's disease. Int J Impot Res, 2002. 14: 379.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12454689192
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020

919. Stuntz, M., et al. The Prevalence of Peyronie's Disease in the United States: A Population-Based Study. PLoS One, 2016. 11: e0150157.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26907743

920. Tefekli, A., et al. Peyronie's disease in men under age 40: characteristics and outcome. Int J Impot Res, 2001. 13: 18.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11313836

921. Levine, L.A., et al. Peyronie disease in younger men: characteristics and treatment results. J Androl, 2003. 24: 27.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12514077

922. Devine, C.J., Jr., et al. Proposal: trauma as the cause of the Peyronie's lesion. J Urol, 1997. 157: 285.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8976281

923. Gonzalez-Cadavid, N.F., et al. Mechanisms of Disease: new insights into the cellular and molecular pathology of Peyronie's disease. Nat Clin Pract Urol, 2005. 2: 291.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16474811

924. Jarow, J.P., et al. Penile trauma: an etiologic factor in Peyronie's disease and erectile dysfunction. J Urol, 1997. 158: 1388.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9302127

925. Herati, A.S., et al. The Genetic Basis of Peyronie Disease: A Review. Sex Med Rev, 2016. 4: 85.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27872008

926. Ventimiglia, E., et al. Peyronie's disease and autoimmunity-a real-life clinical study and comprehensive review. J Sex Med, 2015. 12: 1062.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25630575

927. Kadioglu, A., et al. A retrospective review of 307 men with Peyronie's disease. J Urol, 2002. 168: 1075.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12187226

928. Rhoden, E.L., et al. A cross-sectional study for the analysis of clinical, sexual and laboratory conditions associated to Peyronie's disease. J Sex Med, 2010. 7: 1529.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19912489

929. Cavallini, G., et al. Association between Peyronie disease and low serum testosterone levels: detection and therapeutic considerations. J Androl, 2012. 33: 381.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21719695

930. Bjekic, M.D., et al. Risk factors for Peyronie's disease: a case-control study. BJU Int, 2006. 97: 570.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16469028

931. Carrieri, M.P., et al. A case-control study on risk factors for Peyronie's disease. J Clin Epidemiol, 1998. 51: 511.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9636000

932. Deveci, S., et al. Defining the clinical characteristics of Peyronie's disease in young men. J Sex Med, 2007. 4: 485.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17081219

933. Shindel, A.W., et al. Prevalence of Peyronie's Disease-Like Symptoms in Men Presenting With Dupuytren Contractures. Sex Med, 2017. 5: e135.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28676223

934. Ralph, D., et al. The management of Peyronie's disease: evidence-based 2010 guidelines. J Sex Med, 2010. 7: 2359.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20497306

935. Gelbard, M.K., et al. The natural history of Peyronie's disease. J Urol, 1990. 144: 1376.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2231932

936. Mulhall, J.P., et al. An analysis of the natural history of Peyronie's disease. J Urol, 2006. 175: 2115.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16697815

937. Berookhim, B.M., et al. Deformity stabilization and improvement in men with untreated Peyronie's disease. BJU Int, 2014. 113: 133.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24053665

938. Pryor, J.P., et al. Clinical presentations of Peyronie's disease. Int J Impot Res, 2002. 14: 414.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12454695

939. Nelson, C.J., et al. The chronology of depression and distress in men with Peyronie's disease. J Sex Med, 2008. 5: 1985.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18554257

940. Hellstrom, W.J., et al. Bother and distress associated with Peyronie's disease: validation of the Peyronie's disease questionnaire. J Urol, 2013. 190: 627.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23376705
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020 193

941. Russo, G.I., et al. Clinical Efficacy of Injection and Mechanical Therapy for Peyronie's Disease: A Systematic Review of the Literature. Eur Urol, 2018. 74: 767.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30237020

942. Masterson, T.A., et al. Characteristics predictive of response to collagenase clostridium histolyticum for Peyronie's disease: a review of the literature. World J Urol, 2019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31250098

943. Chung, E., et al. Evidence-Based Management Guidelines on Peyronie's Disease. J Sex Med, 2016. 13: 905.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27215686

944. Bekos, A., et al. The natural history of Peyronie's disease: an ultrasonography-based study. Eur Urol, 2008. 53: 644.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17673362

945. Greenfield, J.M., et al. Factors affecting the loss of length associated with tunica albuginea plication for correction of penile curvature. J Urol, 2006. 175: 238.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16406919

946. Liguori, G., et al. Objective measurements of the penile angulation are significantly different than self-estimated magnitude among patients with penile curvature. Int Braz J Urol, 2018. 44: 555.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29570261

947. Habous, M., et al. Outcomes of variation in technique and variation in accuracy of measurement in penile length measurement. Int J Impot Res, 2018. 30: 21.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29180797

948. Levine, L.A., et al. Establishing a standardized evaluation of the man with Peyronie's disease. Int J Impot Res, 2003. 15 Suppl 5: S103.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14551586

949. Ozmez, A., et al. The Effectiveness of 3-D Computed Tomography in the Evaluation of Penile Deformities in Patients With Peyronie's Disease: A Pilot Study. Sex Med, 2019. 7: 311.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31324507

950. Hauck, E.W., et al. Diagnostic value of magnetic resonance imaging in Peyronie's disease--a comparison both with palpation and ultrasound in the evaluation of plaque formation. Eur Urol, 2003. 43: 293.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12600434

951. Nguyen, H.M.T., et al. Safety and Efficacy of Collagenase Clostridium histolyticum in the Treatment of Acute-Phase Peyronie's Disease. J Sex Med, 2017. 14: 1220.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28874331

952. Gholami, S.S., et al. Peyronie's disease: a review. J Urol, 2003. 169: 1234.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12629334

953. Kadioglu, A., et al. Color Doppler ultrasound assessment of penile vascular system in men with Peyronie's disease. Int J Impot Res, 2000. 12: 263.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11424963

954. Dean, R.C., et al. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. Urol Clin North Am, 2005. 32: 379.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16291031

955. Porst, H., et al. Standards for clinical trials in male sexual dysfunctions. J Sex Med, 2010. 7: 414.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20092447

956. Muller, A., et al. Peyronie's disease intervention trials: methodological challenges and issues. J Sex Med, 2009. 6: 848.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19138374

957. Nehra, A., et al. Peyronie's Disease: AUA Guideline. J Urol, 2015. 194: 745.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26066402

958. Bella, A.J., et al. 2018 Canadian Urological Association guideline for Peyronie's disease and congenital penile curvature. Can Urol Assoc J, 2018. 12: E197.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29792593

959. Dahm, P., et al. Moving from Consensus- to Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Peyronie's Disease. J Sex Med, 2017. 14: 170.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28065352

960. Safarinejad, M.R., et al. A double-blind placebo-controlled study of the efficacy and safety of pentoxifylline in early chronic Peyronie's disease. BJU Int, 2010. 106: 240.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19863517

961. Safarinejad, M.R., et al. Retraction statement: A double-blind placebo-controlled study of the efficacy and safety of pentoxifylline in early chronic Peyronie's disease. BJU Int, 2015. 115: E10.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25830185194
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020

962. Ferrini, M.G., et al. Effects of long-term vardenafil treatment on the development of fibrotic plaques in a rat model of Peyronie's disease. BJU Int, 2006. 97: 625.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16469038

963. Valente, E.G., et al. L-arginine and phosphodiesterase (PDE) inhibitors counteract fibrosis in the Peyronie's fibrotic plaque and related fibroblast cultures. Nitric Oxide, 2003. 9: 229.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14996430

964. Chung, E., et al. The role of PDE5 inhibitors in penile septal scar remodeling: assessment of clinical and radiological outcomes. J Sex Med, 2011. 8: 1472.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21324095

965. Ozturk, U., et al. Effects of sildenafil treatment on patients with Peyronie's disease and erectile dysfunction. Ir J Med Sci, 2014. 183: 449.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24190613

966. Mulhall, J.P., et al. Peyronie's disease cell culture models: phenotypic, genotypic and functional analyses. Int J Impot Res, 2002. 14: 397.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12454692

967. Roth, M., et al. Ca2+ channel blockers modulate metabolism of collagens within the extracellular matrix. Proc Natl Acad Sci U S A, 1996. 93: 5478.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8643600

968. Favilla, V., et al. Evaluation of intralesional injection of hyaluronic acid compared with verapamil in Peyronie's disease: preliminary results from a prospective, double-blinded, randomized study. Andrology, 2017. 5: 771.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28718527

969. Abern, M.R., et al. Combination of penile traction, intralesional verapamil, and oral therapies for Peyronie's disease. J Sex Med, 2012. 9: 288.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22024053

970. Rehman, J., et al. Use of intralesional verapamil to dissolve Peyronie's disease plaque: a long-term single-blind study. Urology, 1998. 51: 620.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9586617

971. Soh, J., et al. Nicardipine vs. saline injection as treatment for Peyronie's disease: a prospective, randomized, single-blind trial. J Sex Med, 2010. 7: 3743.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20584114

972. Toscano, L., Jr., et al. A prospective, randomized, single - blind study comparing intraplaque injection of thiocolchicine and verapamil in Peyronie's Disease: a pilot study. Int Braz J Urol, 2016. 42: 1005.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24893912

973. Shirazi, M., et al. Effect of intralesional verapamil for treatment of Peyronie's disease: a randomized single-blind, placebo-controlled study. Int Urol Nephrol, 2009. 41: 467.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19199072

974. Gelbard, M.K., et al. The use of collagenase in the treatment of Peyronie's disease. J Urol, 1985. 134: 280.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2991611

975. Ehrlich, H.P. Scar contracture: cellular and connective tissue aspects in Peyronie's disease. J Urol, 1997. 157: 316.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8976288

976. Gelbard, M.K., et al. Collagenase versus placebo in the treatment of Peyronie's disease: a doubleblind study. J Urol, 1993. 149: 56.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8417217

977. Jordan, G.H. The use of intralesional clostridial collagenase injection therapy for Peyronie's disease: a prospective, single-center, non-placebo-controlled study. J Sex Med, 2008. 5: 180.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18173766

978. EMA, Assessement Report - Xiapex (Collagenase Clostridium Histolyticum). 2014.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xiapex-h-c-2048-ii-0044-eparassessment

979. - report-variation_en.pdf 979. Russo, G.I., et al. Comparative Effectiveness of Intralesional Therapy for Peyronie's Disease in Controlled Clinical Studies: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. J Sex Med, 2019. 16: 289.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30692028

980. Lipshultz, L.I., et al. Clinical efficacy of collagenase Clostridium histolyticum in the treatment of Peyronie's disease by subgroup: results from two large, double-blind, randomized, placebocontrolled, phase III studies. BJU Int, 2015. 116: 650.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25711400
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020 195

981. Gelbard, M., et al. Clinical efficacy, safety and tolerability of collagenase clostridium histolyticum for the treatment of peyronie disease in 2 large double-blind, randomized, placebo controlled phase 3 studies. J Urol, 2013. 190: 199.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23376148

982. Levine, L.A., et al. Clinical safety and effectiveness of collagenase clostridium histolyticum injection in patients with Peyronie's disease: a phase 3 open-label study. J Sex Med, 2015. 12: 248.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25388099

983. Ziegelmann, M.J., et al. Restoration of Penile Function and Patient Satisfaction with Intralesional Collagenase Clostridium Histolyticum Injection for Peyronie's Disease. J Urol, 2016. 195: 1051.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26476353

984. Yang, K.K., et al. Peyronie's Disease and Injectable Collagenase Clostridium histolyticum: Safety, Efficacy, and Improvements in Subjective Symptoms. Urology, 2016. 94: 143.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27211926

985. Anaissie, J., et al. Impact of Number of Cycles of Collagenase Clostridium Histolyticum on Outcomes in Patients With Peyronie's Disease. Urology, 2017. 100: 125.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27816605

986. Abdel Raheem, A., et al. Safety and effectiveness of collagenase clostridium histolyticum in the treatment of Peyronie's disease using a new modified shortened protocol. BJU Int, 2017. 120: 717.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28612401

987. Capece, M., et al. Collagenase clostridium histolyticum for the treatment of Peyronie's disease: a prospective Italian multicentric study. Andrology, 2018. 6: 564.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29733116

988. Cocci, A., et al. Predictors of treatment success after collagenase Clostridium histolyticum injection for Peyronie's disease: development of a nomogram from a multicentre single-arm, non-placebo controlled clinical study. BJU Int, 2018. 122: 680.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29791971

989. Carson, C.C., 3rd, et al. Analysis of the clinical safety of intralesional injection of collagenase Clostridium histolyticum (CCH) for adults with Peyronie's disease (PD). BJU Int, 2015. 116: 815.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25818264

990. Duncan, M.R., et al. Regulation of the proliferation and biosynthetic activities of cultured human Peyronie's disease fibroblasts by interferons-alpha, -beta and -gamma. Scand J Urol Nephrol, 1991. 25: 89.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1651559

991. Hellstrom, W.J., et al. Single-blind, multicenter, placebo controlled, parallel study to assess the safety and efficacy of intralesional interferon alpha-2B for minimally invasive treatment for Peyronie's disease. J Urol, 2006. 176: 394.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16753449

992. Kendirci, M., et al. The impact of intralesional interferon alpha-2b injection therapy on penile hemodynamics in men with Peyronie's disease. J Sex Med, 2005. 2: 709.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16422829

993. Stewart, C.A., et al. Intralesional Injection of Interferon-alpha2b Improves Penile Curvature in Men with Peyronie's Disease Independent of Plaque Location. J Urol, 2015. 194: 1704.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26144333

994. Cipollone, G., et al. [Betamethasone versus placebo in Peyronie's disease]. Arch Ital Urol Androl, 1998. 70: 165.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9823662

995. Desanctis, P.N., et al. Steroid injection therapy for Peyronie's disease: a 10-year summary and review of 38 cases. J Urol, 1967. 97: 114.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6016195

996. Gennaro, R., et al. Intralesional hyaluronic acid: an innovative treatment for Peyronie's disease. Int Urol Nephrol, 2015. 47: 1595.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26257044

997. Zucchi, A., et al. Intralesional Injection of Hyaluronic Acid in Patients Affected With Peyronie's Disease: Preliminary Results From a Prospective, Multicenter, Pilot Study. Sex Med, 2016. 4: e83.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26984291

998. Munoz-Rangel, C.A., et al. Minimally Invasive Therapy Using Intralesional OnabotulinumtoxinA in Peyronie's Disease. Urol J, 2015. 12: 2105.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25923158

999. Montorsi, F., et al. Transdermal electromotive multi-drug administration for Peyronie's disease: preliminary results. J Androl, 2000. 21: 85.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10670523196
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020

1000. Di Stasi, S.M., et al. Transdermal electromotive administration of verapamil and dexamethasone for Peyronie's disease. BJU Int, 2003. 91: 825.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12780842

1001. Greenfield, J.M., et al. Verapamil versus saline in electromotive drug administration for Peyronie's disease: a double-blind, placebo controlled trial. J Urol, 2007. 177: 972.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17296390

1002. Twidwell, J., et al. Topical treatment for acute phase Peyronie's disease utilizing a new gel, H-100: a randomized, prospective, placebo-controlled pilot study. Int J Impot Res, 2016. 28: 41.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26700214

1003. Husain, J., et al. Extracorporeal shock wave therapy in the management of Peyronie's disease: initial experience. BJU Int, 2000. 86: 466.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10971273

1004. Liu, T., et al. Cellular signaling pathways modulated by low-intensity extracorporeal shock wave therapy. Int J Impot Res, 2019. 31: 170.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30670837

1005. Palmieri, A., et al. A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating extracorporeal shock wave therapy for the treatment of Peyronie's disease. Eur Urol, 2009. 56: 363.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19473751

1006. Chitale, S., et al. Limited shock wave therapy vs sham treatment in men with Peyronie's disease: results of a prospective randomized controlled double-blind trial. BJU Int, 2010. 106: 1352.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20438568

1007. Palmieri, A., et al. Tadalafil once daily and extracorporeal shock wave therapy in the management of patients with Peyronie's disease and erectile dysfunction: results from a prospective randomized trial. Int J Androl, 2012. 35: 190.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22085227

1008. Hatzichristodoulou, G., et al. Extracorporeal shock wave therapy in Peyronie's disease: results of a placebo-controlled, prospective, randomized, single-blind study. J Sex Med, 2013. 10: 2815.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23898925

1009. Gao, L., et al. A meta-analysis of extracorporeal shock wave therapy for Peyronie's disease. Int J Impot Res, 2016. 28: 161.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27250868

1010. Gelbard, M. Myofibroblasts and mechanotransduction: do forces in the tunica albuginea contribute to Peyronie's disease? J Sex Med, 2008. 5: 2974.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19090949

1011. Chung, E., et al. Peyronie's disease and mechanotransduction: an in vitro analysis of the cellular changes to Peyronie's disease in a cell-culture strain system. J Sex Med, 2013. 10: 1259.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23421851

1012. Gontero, P., et al. Use of penile extender device in the treatment of penile curvature as a result of Peyronie's disease. Results of a phase II prospective study. J Sex Med, 2009. 6: 558.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19138361

1013. Levine, L.A., et al. Penile traction therapy for treatment of Peyronie's disease: a single-center pilot study. J Sex Med, 2008. 5: 1468.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18373527

1014. Martinez-Salamanca, J.I., et al. Acute phase Peyronie's disease management with traction device: a nonrandomized prospective controlled trial with ultrasound correlation. J Sex Med, 2014. 11: 506.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24261900

1015. Wymer, K., et al. Comparative Cost-effectiveness of Surgery, Collagenase Clostridium Histolyticum, and Penile Traction Therapy in Men with Peyronie's Disease in an Era of Effective Clinical Treatment. J Sex Med, 2019. 16: 1421.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31351851

1016. Ziegelmann, M., et al. Outcomes of a Novel Penile Traction Device in Men with Peyronie's Disease: A Randomized, Single-Blind, Controlled Trial. J Urol, 2019. 202: 599.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30916626

1017. Moncada, I., et al. Penile traction therapy with the new device 'Penimaster PRO' is effective and safe in the stable phase of Peyronie's disease: a controlled multicentre study. BJU Int, 2019. 123: 694.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30365247

1018. Broderick, G.A., et al. The hemodynamics of vacuum constriction erections: assessment by color Doppler ultrasound. J Urol, 1992. 147: 57.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1729552
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020 197

1019. Paulis, G., et al. Long-term multimodal therapy (verapamil associated with propolis, blueberry, vitamin E and local diclofenac) on patients with Peyronie's disease (chronic inflammation of the tunica albuginea). Results of a controlled study. Inflamm Allergy Drug Targets, 2013. 12: 403.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24304332

1020. Raheem, A.A., et al. The role of vacuum pump therapy to mechanically straighten the penis in Peyronie's disease. BJU Int, 2010. 106: 1178.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20438558

1021. Avant, R.A., et al. Penile Traction Therapy and Vacuum Erection Devices in Peyronie's Disease. Sex Med Rev, 2019. 7: 338.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29631979

1022. Yafi, F.A., et al. The Effect of Duration of Penile Traction Therapy in Patients Undergoing Intralesional Injection Therapy for Peyronie's Disease. J Urol, 2015. 194: 754.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25804087

1023. Ziegelmann, M.J., et al. Clinical Experience With Penile Traction Therapy Among Men Undergoing Collagenase Clostridium histolyticum for Peyronie Disease. Urology, 2017. 104: 102.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28347795

1024. Haney, N.M., et al. The Effect of Adjunct Mechanical Traction on Penile Length in Men Undergoing Primary Treatment for Peyronie's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. Urology, 2018. 122: 110.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30099127

1025. Matsushita, K., et al. Concordance between patient and physician assessment of the magnitude of Peyronie's disease curvature. J Sex Med, 2014. 11: 205.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24119178

1026. Smith, J.F., et al. Peyronie's disease: a critical appraisal of current diagnosis and treatment. Int J Impot Res, 2008. 20: 445.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18650828

1027. Kadioglu, A., et al. Current status of the surgical management of Peyronie's disease. Nat Rev Urol, 2011. 8: 95.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21304544

1028. Carson, C.C., et al. Outcomes of surgical treatment of Peyronie's disease. BJU Int, 2014. 113: 704.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24219080

1029. Taylor, F.L., et al. Surgical correction of Peyronie's disease via tunica albuginea plication or partial plaque excision with pericardial graft: long-term follow up. J Sex Med, 2008. 5: 2221.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18637996

1030. Langston, J.P., et al. Peyronie disease: plication or grafting. Urol Clin North Am, 2011. 38: 207.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21621087

1031. Mulhall, J., et al. A surgical algorithm for men with combined Peyronie's disease and erectile dysfunction: functional and satisfaction outcomes. J Sex Med, 2005. 2: 132.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16422916

1032. Zaid, U.B., et al. Surgical management of Peyronie's disease. Current urology reports, 2014. 15: 446.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25118854

1033. Garaffa, G., et al. Circumcision is not mandatory in penile surgery. BJU Int, 2010. 105: 222.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19594732

1034. Adibi, M., et al. Penile plication without degloving enables effective correction of complex Peyronie's deformities. Urology, 2012. 79: 831.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22365444

1035. Clavell-Hernandez, J., et al. Penile Size Restoration With Nondegloving Approach for Peyronie's Disease: Initial Experience. J Sex Med, 2018. 15: 1506.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30177471

1036. Kendirci, M., et al. Critical analysis of surgery for Peyronie's disease. Curr Opin Urol, 2004. 14: 381.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15626883

1037. Nesbit, R.M. Congenital Curvature of the Phallus: Report of Three Cases with Description of Corrective Operation. J Urol, 1965. 93: 230.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14260875

1038. Pryor, J.P., et al. A new approach to the correction of the penile deformity in Peyronie's disease. J Urol, 1979. 122: 622.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/501814

1039. Ralph, D.J., et al. The Nesbit operation for Peyronie's disease: 16-year experience. J Urol, 1995. 154: 1362.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7658538

1040. 198 SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020 1040. Savoca, G., et al. Straightening corporoplasty for Peyronie's disease: a review of 218 patients with median follow-up of 89 months. Eur Urol, 2004. 46: 610.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15474271

1041. Syed, A.H., et al. Nesbit procedure for disabling Peyronie's curvature: a median follow-up of 84 months. Urology, 2003. 61: 999.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12736023

1042. Rolle, L., et al. The Nesbit operation for penile curvature: an easy and effective technical modification. J Urol, 2005. 173: 171.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15592068

1043. Pryor, J.P. Correction of penile curvature and Peyronie's disease: why I prefer the Nesbit technique. Int J Impot Res, 1998. 10: 129.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9647952

1044. Rehman, J., et al. Results of surgical treatment for abnormal penile curvature: Peyronie's disease and congenital deviation by modified Nesbit plication (tunical shaving and plication). J Urol, 1997. 157: 1288.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9120923

1045. Kuehhas, F.E., et al. Superficial tunica albuginea excision, using geometric principles, for the correction of congenital penile curvature. BJU Int, 2012. 110: E949.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22788740

1046. Vicini, P., et al. Geometrical modified nesbit corporoplasty to correct different types of penile curvature: description of the surgical procedure based on geometrical principles and long-term results. Int J Impot Res, 2016. 28: 209.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27511302

1047. Schwarzer, J.U., et al. Tunica albuginea underlap--a new modification of the Nesbit procedure: description of the technique and preliminary results. J Sex Med, 2012. 9: 2970.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22925461

1048. Cayan, S., et al. Comparison of Patient's Satisfaction and Long-term Results of 2 Penile Plication Techniques: Lessons Learned From 387 Patients With Penile Curvature. Urology, 2019. 129: 106.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30954611

1049. Lemberger, R.J., et al. Nesbit's operation for Peyronie's disease. Br J Urol, 1984. 56: 721.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6534497

1050. Sassine, A.M., et al. Modified corporoplasty for penile curvature: 10 years' experience. Urology, 1994. 44: 419.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8073558

1051. Daitch, J.A., et al. Modified corporoplasty for penile curvature: long-term results and patient satisfaction. J Urol, 1999. 162: 2006.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10569557

1052. Licht, M.R., et al. Modified Nesbit procedure for the treatment of Peyronie's disease: a comparative outcome analysis. J Urol, 1997. 158: 460.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9224323

1053. Yachia, D. Modified corporoplasty for the treatment of penile curvature. J Urol, 1990. 143: 80.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2294269

1054. Lopes, I., et al. Penile corporoplasty with Yachia's technique for Peyronie's disease: Single center experience with 117 patients. Urol Ann, 2013. 5: 167.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24049379

1055. Nooter, R.I., et al. Peyronie's disease and congenital penile curvature: long-term results of operative treatment with the plication procedure. Br J Urol, 1994. 74: 497.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7820430

1056. Klevmark, B., et al. Congenital and acquired curvature of the penis treated surgically by plication of the tunica albuginea. Br J Urol, 1994. 74: 501.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7820431

1057. Kummerling, S., et al. Peyronie's disease. Investigation of staging, erectile failure and operative management. Int Urol Nephrol, 1995. 27: 629.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8775049

1058. Thiounn, N., et al. Corporeal plication for surgical correction of penile curvature. Experience with 60 patients. Eur Urol, 1998. 33: 401.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9612685

1059. Schultheiss, D., et al. Congenital and acquired penile deviation treated with the essed plication method. Eur Urol, 2000. 38: 167.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10895008
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020 199

1060. Chahal, R., et al. Corporal plication for penile curvature caused by Peyronie's disease: the patients' perspective. BJU Int, 2001. 87: 352.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11251529

1061. Cormio, L., et al. Tunica albuginea plication for the correction of penile curvature. Scand J Urol Nephrol, 2002. 36: 307.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12201925

1062. van der Drift, D.G., et al. The plication procedure for penile curvature: surgical outcome and postoperative sexual functioning. Urol Int, 2002. 69: 120.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12187042

1063. Van Der Horst, C., et al. Treatment of penile curvature with Essed-Schroder tunical plication: aspects of quality of life from the patients' perspective. BJU Int, 2004. 93: 105.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14678379

1064. Geertsen, U.A., et al. Peyronie curvature treated by plication of the penile fasciae. Br J Urol, 1996. 77: 733.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8689121

1065. Kim, D.H., et al. Subjective patient-reported experiences after surgery for Peyronie's disease: corporeal plication versus plaque incision with vein graft. Urology, 2008. 71: 698.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18387398

1066. Cantoro, U., et al. Penile plication for Peyronie's disease: our results with mean follow-up of 103 months on 89 patients. Int J Impot Res, 2014. 26: 156.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24572996

1067. Iacono, F., et al. Tunical plication in the management of penile curvature due La Peyronie's disease. Our experience on 47 cases. BMC Surg, 2012. 12 Suppl 1: S25.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23173735

1068. Kadirov, R., et al. Penile Plication With or Without Degloving of the Penis Results in Similar Outcomes. Sex Med, 2017. 5: e142.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28711404

1069. Hudak, S.J., et al. Favorable patient reported outcomes after penile plication for wide array of peyronie disease abnormalities. J Urol, 2013. 189: 1019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23017514

1070. Reddy, R.S., et al. Plication for Severe Peyronie's Deformities Has Similar Long-Term Outcomes to Milder Cases. J Sex Med, 2018. 15: 1498.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30228083

1071. Seveso, M., et al. Surgical correction of Peyronie's disease via tunica albuginea plication: long-term follow-up. Andrology, 2018. 6: 47.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29195031

1072. Gholami, S.S., et al. Correction of penile curvature using the 16-dot plication technique: a review of 132 patients. J Urol, 2002. 167: 2066.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11956440

1073. Salem, E.A. Modified 16-Dot plication technique for correction of penile curvature: prevention of knot-related complications. Int J Impot Res, 2018. 30: 117.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29736012

1074. Ismail, H.R., et al. Non-tensile tunica albuginea plication for the correction of penile curvature. Afr J Urol, 2009. 15:88.
https://link.springer.com/article/10.1007/s12301-009-0019-2

1075. Dalkin, B.L., et al. Venogenic impotence following dermal graft repair for Peyronie's disease. J Urol, 1991. 146: 849.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1843616

1076. Flores, S., et al. Erectile dysfunction after plaque incision and grafting: short-term assessment of incidence and predictors. J Sex Med, 2011. 8: 2031.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21595832

1077. Devine, C.J., Jr., et al. Surgical treatment of Peyronie's disease with a dermal graff. J Urol, 1974. 111: 44.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4273261

1078. Garcia-Gomez, B., et al. Grafts for Peyronie's disease: a comprehensive review. Andrology, 2018. 6: 117.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29266877

1079. Hatzichristodoulou, G., et al. Surgical therapy of Peyronie's disease by partial plaque excision and grafting with collagen fleece: feasibility study of a new technique. Int J Impot Res, 2013. 25: 183.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23446807200
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020

1080. Sansalone, S., et al. Long-term results of the surgical treatment of Peyronie's disease with Egydio's technique: a European multicentre study. Asian J Androl, 2011. 13: 842.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21743482

1081. Collins, J.P. Experience with lyophilized human dura for treatment of Peyronie disease. Urology, 1988. 31: 379.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3363774

1082. Terrier, J.E., et al. Penile Sensory Changes After Plaque Incision and Grafting Surgery for Peyronie's Disease. J Sex Med, 2018. 15: 1491.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30195564

1083. Egydio, P.H., et al. A single relaxing incision to correct different types of penile curvature: surgical technique based on geometrical principles. BJU Int, 2004. 94: 1147.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15541152

1084. De Rose, A.F., et al. Dermal graft surgery for Peyronie's disease: Long term results at a 15 years follow-up. Arch Esp Urol, 2019. 72: 415.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31070138

1085. Hicks, C.C., et al. Experience with the Horton-Devine dermal graft in the treatment of Peyronie's disease. J Urol, 1978. 119: 504.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/349174

1086. Wild, R.M., et al. Dermal graft repair of Peyronie's disease: survey of 50 patients. J Urol, 1979. 121: 47.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/366185

1087. Alferez-Villalobos, C., et al. [Surgery of Peyronie's disease using a skin graft]. Actas Urol Esp, 1981. 5: 105. 7023198
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7023198

1088. Austoni, E., et al. [Radical surgery and conservation of erection in Peyronie's disease]. Arch Ital Urol Androl, 1995. 67: 359.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8589753

1089. Kondas, J., et al. Plaque excision and dermal graft in the surgical treatment of plastic induration of the penis (Peyronie's disease). Int Urol Nephrol, 1998. 30: 321.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9696341

1090. Chun, J.L., et al. A comparison of dermal and cadaveric pericardial grafts in the modified Horton- Devine procedure for Peyronie's disease. J Urol, 2001. 166: 185.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11435853

1091. Irani, D., et al. Results of dermal patch graft in the treatment of Peyronie's disease. Urol J, 2004. 1: 103.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17874395

1092. Nikoobakht, M.R., et al. Management of Peyronie's disease by dermal grafting. Urol J, 2004. 1: 99.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17874394

1093. Kovac, J.R., et al. Surgical outcomes and patient satisfaction after dermal, pericardial, and small intestinal submucosal grafting for Peyronie's disease. J Sex Med, 2007. 4: 1500.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17433088

1094. Goyal, N.K., et al. Experience with plaque excision and dermal grafting in the surgical treatment of Peyronie's disease. Singapore Med J, 2008. 49: 805.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18946615

1095. Kim, E.D., et al. Long-term followup of treatment of Peyronie's disease with plaque incision, carbon dioxide laser plaque ablation and placement of a deep dorsal vein patch graft. J Urol, 1995. 153: 1843.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7752331

1096. El-Sakka, A.I., et al. Venous patch graft for Peyronie's disease. Part II: outcome analysis. J Urol, 1998. 160: 2050.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9817321

1097. Chalouhy, E., et al. Vein grafting of tunical incisions in the treatment of Peyronie's disease. J Med Liban, 1998. 46: 251.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10349258

1098. Arena, F., et al. Peyronie's disease--incision and dorsal vein grafting combined with contralateral plication in straightening the penis. Scand J Urol Nephrol, 1999. 33: 181.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10452294

1099. De Stefani, S., et al. Saphenous vein harvesting by 'stripping' technique and 'W'-shaped patch covering after plaque incision in treatment of Peyronie's disease. Int J Impot Res, 2000. 12: 299.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11416831
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020 201

1100. Akkus, E., et al. Incision and venous patch graft in the surgical treatment of penile curvature in Peyronie's disease. Eur Urol, 2001. 40: 531.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11752861

1101. Yurkanin, J.P., et al. Effect of incision and saphenous vein grafting for Peyronie's disease on penile length and sexual satisfaction. J Urol, 2001. 166: 1769.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11586221

1102. Adeniyi, A.A., et al. The Lue procedure: an analysis of the outcome in Peyronie's disease. BJU Int, 2002. 89: 404.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11872033

1103. Metin, A., et al. Plaque incision and venous patch grafting for Peyronie's disease. Int Urol Nephrol, 2002. 34: 223.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12775100

1104. Porena, M., et al. Peyronie's disease: corporoplasty using saphenous vein patch graft. Urol Int, 2002. 68: 91.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11834897

1105. Montorsi, F., et al. 1256: Five Year Followup of Plaque Incision and Vein Grafting for Peyronie's Disease. J Urol, 2004. 171: 331.
https://www.auajournals.org/article/S0022-5347(18)38481-7/fulltext

1106. Kalsi, J., et al. The results of plaque incision and venous grafting (Lue procedure) to correct the penile deformity of Peyronie's disease. BJU Int, 2005. 95: 1029.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15839925

1107. Hsu, G.L., et al. Long-term results of autologous venous grafts for penile morphological reconstruction. J Androl, 2007. 28: 186.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16988328

1108. Kadioglu, A., et al. Surgical treatment of Peyronie's disease: a single center experience with 145 patients. Eur Urol, 2008. 53: 432.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17467161

1109. Wimpissinger, F., et al. 10 Years' Plaque Incision and Vein Grafting for Peyronie's Disease: Does Time Matter? J Sex Med, 2016. 13: 120.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26755094

1110. Kayigil, O., et al. The comparison of an acellular matrix graft with an autologous venous graft in the surgical treatment of Peyronie's disease. Andrologia, 2019. 51: e13168.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30298592

1111. Teloken, C., et al. Penile straightening with crural graft of the corpus cavernosum. J Urol, 2000. 164: 107.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10840434

1112. Da Ros, C.T., et al. Long-term follow-up of penile curvature correction utilizing autologous albugineal crural graft. Int Braz J Urol, 2012. 38: 242.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22555030

1113. Schwarzer, J.U., et al. Penile corporoplasty using tunica albuginea free graft from proximal corpus cavernosum: a new technique for treatment of penile curvature in Peyronie's disease. Eur Urol, 2003. 44: 720.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14644126

1114. Das, S. Peyronie's disease: excision and autografting with tunica vaginalis. J Urol, 1980. 124: 818.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7441830

1115. O'Donnell, P.D. Results of surgical management of Peyronie's disease. J Urol, 1992. 148: 1184.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1404633

1116. Helal, M.A., et al. Tunica vaginalis flap for the management of disabling Peyronie's disease: surgical technique, results, and complications. Urology, 1995. 46: 390.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7660515

1117. Yuanyuan, M., et al. Testicular tunica vaginalis patch grafting for the treatment of Peyronie's disease. Cell Biochem Biophys, 2015. 71: 1117.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25486902

1118. Liu, B., et al. Surgical treatment of Peyronie's disease with autologous tunica vaginalis of testis. BMC Urol, 2016. 16: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26762220

1119. Shioshvili, T.J., et al. The surgical treatment of Peyronie's disease: replacement of plaque by free autograft of buccal mucosa. Eur Urol, 2005. 48: 129.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15967262202
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020

1120. Liu, B., et al. [Replacement of plaque by buccal mucosa in the treatment of Peyronies disease: a report of 27 cases]. Zhonghua Nan Ke Xue, 2009. 15: 45.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19288749

1121. Cormio, L., et al. Surgical treatment of Peyronie's disease by plaque incision and grafting with buccal mucosa. Eur Urol, 2009. 55: 1469.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19084325

1122. Salem, E.A., et al. Lingual mucosal graft in treatment of Peyronie disease. Urology, 2014. 84: 1374.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25283703

1123. Zucchi, A., et al. Corporoplasty using buccal mucosa graft in Peyronie disease: is it a first choice? Urology, 2015. 85: 679.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25582815

1124. Molina-Escudero, R., et al. Cavernoplasty with oral mucosa graft for the surgical treatment of Peyronie's disease. Actas Urol Esp, 2016. 40: 328.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26874924

1125. Fabiani, A., et al. Buccal mucosa is a promising graft in Peyronie's disease surgery. Our experience and a brief literature review on autologous grafting materials. Arch Ital Urol Androl, 2016. 88: 115.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27377087

1126. Sampaio, J.S., et al. Peyronie's disease: surgical correction of 40 patients with relaxing incision and duramater graft. Eur Urol, 2002. 41: 551.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12074798

1127. Leungwattanakij, S., et al. Long-term follow-up on use of pericardial graft in the surgical management of Peyronie's disease. Int J Impot Res, 2001. 13: 183.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11525318

1128. Levine, L.A., et al. Human cadaveric pericardial graft for the surgical correction of Peyronie's disease. J Urol, 2003. 170: 2359.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14634416

1129. Kalsi, J.S., et al. Plaque incision and fascia lata grafting in the surgical management of Peyronie's disease. BJU Int, 2006. 98: 110.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16831154

1130. Gelbard, M.K., et al. Expanding contractures of the tunica albuginea due to Peyronie's disease with temporalis fascia free grafts. J Urol, 1991. 145: 772.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2005698

1131. Kargi, E., et al. Relaxation incision and fascia lata grafting in the surgical correction of penile curvature in Peyronie's disease. Plast Reconstr Surg, 2004. 113: 254.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14707644

1132. Voytik-Harbin, S.L., et al. Identification of extractable growth factors from small intestinal submucosa. J Cell Biochem, 1997. 67: 478.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9383707

1133. Breyer, B.N., et al. Complications of porcine small intestine submucosa graft for Peyronie's disease. J Urol, 2007. 177: 589.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17222639

1134. Knoll, L.D. Use of porcine small intestinal submucosal graft in the surgical management of tunical deficiencies with penile prosthetic surgery. Urology, 2002. 59: 758.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11992915

1135. Lee, E.W., et al. Small intestinal submucosa for patch grafting after plaque incision in the treatment of Peyronie's disease. Int Braz J Urol, 2008. 34: 191.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18462517

1136. Staerman, F., et al. Medium-term follow-up of plaque incision and porcine small intestinal submucosal grafting for Peyronie's disease. Int J Impot Res, 2010. 22: 343.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21124338

1137. Chung, E., et al. Five-year follow-up of Peyronie's graft surgery: outcomes and patient satisfaction. J Sex Med, 2011. 8: 594.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21054805

1138. Cosentino, M., et al. Surgical treatment of Peyronie's disease with small intestinal submucosa graft patch. Int J Impot Res, 2016. 28: 106.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27030055

1139. Morgado, A., et al. Penile lengthening with porcine small intestinal submucosa grafting in Peyronie's disease treatment: long-term surgical outcomes, patients' satisfaction and dissatisfaction predictors. Andrology, 2018. 6: 909.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30076677
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020 203

1140. Sayedahmed, K., et al. Bicentric prospective evaluation of corporoplasty with porcine small intestinal submucosa (SIS) in patients with severe Peyronie's disease. World J Urol, 2017. 35: 1119.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27864619

1141. Valente, P., et al. Small Intestinal Submucosa Grafting for Peyronie Disease: Outcomes and Patient Satisfaction. Urology, 2017. 100: 117.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27825744

1142. Egydio, P.H., et al. Treatment of Peyronie's disease by incomplete circumferential incision of the tunica albuginea and plaque with bovine pericardium graft. Urology, 2002. 59: 570.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11927316

1143. Otero, J.R., et al. Use of a lyophilized bovine pericardium graft to repair tunical defect in patients with Peyronie's disease: experience in a clinical setting. Asian J Androl, 2017. 19: 316.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26806077

1144. Silva-Garreton, A., et al. Satisfaction of patients with Peyronie's disease after plaque surgery and bovine pericardium graft. Actas Urol Esp, 2017. 41: 103.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27468940

1145. Lahme, S., et al. Collagen fleece for defect coverage following plaque excision in patients with Peyronie's disease. Eur Urol, 2002. 41: 401.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12074811

1146. Horstmann, M., et al. A self-reported long-term follow-up of patients operated with either shortening techniques or a TachoSil grafting procedure. Asian J Androl, 2011. 13: 326.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21240293

1147. Hatzichristodoulou, G. Partial Plaque Excision and Grafting With Collagen Fleece in Peyronie Disease. J Sex Med, 2016. 13: 277.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26953837

1148. Hatzichristodoulou, G. Introducing the ventral sealing technique using collagen fleece for surgical therapy of patients with ventral Peyronie's curvature: initial experience. Int J Impot Res, 2018. 30: 306.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29973699

1149. Rosenhammer, B., et al. Long-term outcome after grafting with small intestinal submucosa and collagen fleece in patients with Peyronie's disease: a matched pair analysis. Int J Impot Res, 2019. 31: 256.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30194372

1150. Schiffman, Z.J., et al. Use of Dacron patch graft in Peyronie disease. Urology, 1985. 25: 38.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3155581

1151. Faerber, G.J., et al. Results of combined Nesbit penile plication with plaque incision and placement of Dacron patch in patients with severe Peyronie's disease. J Urol, 1993. 149: 1319.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8479026

1152. Ganabathi, K., et al. Peyronie's disease: surgical treatment based on penile rigidity. J Urol, 1995. 153: 662.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7861510

1153. Bokarica, P., et al. Surgical treatment of Peyronie's disease based on penile length and degree of curvature. Int J Impot Res, 2005. 17: 170.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15215882

1154. Rybak, J., et al. A retrospective comparative study of traction therapy vs. no traction following tunica albuginea plication or partial excision and grafting for Peyronie's disease: measured lengths and patient perceptions. J Sex Med, 2012. 9: 2396.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22900621

1155. Levine, L.A., et al. Erectile dysfunction following surgical correction of Peyronie's disease and a pilot study of the use of sildenafil citrate rehabilitation for postoperative erectile dysfunction. J Sex Med, 2005. 2: 241.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16422892

1156. Habous, M., et al. Malleable Penile Implant Is an Effective Therapeutic Option in Men With Peyronie's Disease and Erectile Dysfunction. Sex Med, 2018. 6: 24.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29336942

1157. Yavuz, U., et al. Surgical Treatment of Erectile Dysfunction and Peyronie's Disease Using Malleable Prosthesis. Urol J, 2015. 12: 2428.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26706740

1158. Chung, E., et al. Comparison between AMS 700 CX and Coloplast Titan inflatable penile prosthesis for Peyronie's disease treatment and remodeling: clinical outcomes and patient satisfaction. J Sex Med, 2013. 10: 2855.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23210973204
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020

1159. Levine, L.A., et al. Penile Prosthesis Surgery: Current Recommendations From the International Consultation on Sexual Medicine. J Sex Med, 2016. 13: 489.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27045255

1160. Levine, L.A., et al. A surgical algorithm for penile prosthesis placement in men with erectile failure and Peyronie's disease. Int J Impot Res, 2000. 12: 147.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11045907

1161. Wilson, S.K., et al. A new treatment for Peyronie's disease: modeling the penis over an inflatable penile prosthesis. J Urol, 1994. 152: 1121.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8072079

1162. Wilson, S.K. Surgical techniques: modeling technique for penile curvature. J Sex Med, 2007. 4: 231.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17233788

1163. Djordjevic, M.L., et al. Penile prosthesis implantation and tunica albuginea incision without grafting in the treatment of Peyronie's disease with erectile dysfunction. Asian J Androl, 2013. 15: 391.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23435473

1164. Cormio, L., et al. Long-term results of combined tunica albuginea plication and penile prosthesis implantation for severe penile curvature and erectile dysfunction. Case Rep Urol, 2014. 2014: 818623.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24790766

1165. Rahman, N.U., et al. Combined penile plication surgery and insertion of penile prosthesis for severe penile curvature and erectile dysfunction. J Urol, 2004. 171: 2346.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15126818

1166. Garaffa, G., et al. The management of residual curvature after penile prosthesis implantation in men with Peyronie's disease. BJU Int, 2011. 108: 1152.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21314814

1167. Mulcahy, J.J., et al. Tunica wedge excision to correct penile curvature associated with the inflatable penile prosthesis. J Urol, 1987. 138: 63.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3599221

1168. Chung, P.H., et al. High patient satisfaction of inflatable penile prosthesis insertion with synchronous penile plication for erectile dysfunction and Peyronie's disease. J Sex Med, 2014. 11: 1593.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24708140

1169. Falcone, M., et al. A Comparative Study Between 2 Different Grafts Used as Patches After Plaque Incision and Inflatable Penile Prosthesis Implantation for End-Stage Peyronie's Disease. J Sex Med, 2018. 15: 848.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29753801

1170. Rolle, L., et al. A new, innovative, lengthening surgical procedure for Peyronie's disease by penile prosthesis implantation with double dorsal-ventral patch graft: the "sliding technique". J Sex Med, 2012. 9: 2389.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22429331

1171. Egydio, P.H., et al. Penile lengthening and widening without grafting according to a modified 'sliding' technique. BJU Int, 2015. 116: 965.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25644141

1172. Egydio, P.H., et al. The Multiple-Slit Technique (MUST) for Penile Length and Girth Restoration. J Sex Med, 2018. 15: 261.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29275049

1173. Fernandez-Pascual, E., et al. Surgical Technique for Complex Cases of Peyronie's Disease With Implantation of Penile Prosthesis, Multiple Corporeal Incisions, and Grafting With Collagen Fleece. J Sex Med, 2019. 16: 323.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30770074

1174. Khera, M., et al. Penile Prosthesis Implantation in Patients With Peyronie's Disease: Results of the PROPPER Study Demonstrates a Decrease in Patient-Reported Depression. J Sex Med, 2018. 15: 786.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29653913

1175. Akin-Olugbade, O., et al. Determinants of patient satisfaction following penile prosthesis surgery. J Sex Med, 2006. 3: 743.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16839332

1176. WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. 2000, Cambridge University Press: Cambridge.
https://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/9780521431361/en/

1177. Greenhall, E., et al. The prevalence of subfertility: a review of the current confusion and a report of two new studies. Fertil Steril, 1990. 54: 978.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2245856
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020 205

1178. Agarwal, A., et al. Male Oxidative Stress Infertility (MOSI): Proposed Terminology and Clinical Practice Guidelines for Management of Idiopathic Male Infertility. World J Mens Health, 2019. 37: 296.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31081299

1179. Brandt, J.S., et al. Advanced paternal age, infertility, and reproductive risks: A review of the literature. Prenat Diagn, 2019. 39: 81.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30520056

1180. Avellino, G., et al. Common urologic diseases in older men and their treatment: how they impact fertility. Fertil Steril, 2017. 107: 305.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28073432

1181. Jennings, M.O., et al. Management and counseling of the male with advanced paternal age. Fertil Steril, 2017. 107: 324.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28069174

1182. Ramasamy, R., et al. Male biological clock: a critical analysis of advanced paternal age. Fertil Steril, 2015. 103: 1402.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25881878

1183. Andrology, In: Nieschlag E, Behre HM and Nieschlag S (eds). Male reproductive health and dysfunction, In: Male reproductive health and dysfunction. 2010, Springer Verlag: Berlin.

1184. Cooper, T.G., et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. Hum Reprod Update, 2010. 16: 231.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19934213

1185. Nieschlag E, et al. , Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction, 3rd edn. Anamnesis and physical examination, ed. Nieschlag E, Behre HM & Nieschlag S. 2010, Berlin.

1186. Lotti, F., et al. Ultrasound of the male genital tract in relation to male reproductive health. Hum Reprod Update, 2015. 21: 56.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25038770

1187. Bahk, J.Y., et al. Cut-off value of testes volume in young adults and correlation among testes volume, body mass index, hormonal level, and seminal profiles. Urology, 2010. 75: 1318.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20299083

1188. Jorgensen, N., et al. East-West gradient in semen quality in the Nordic-Baltic area: a study of men from the general population in Denmark, Norway, Estonia and Finland. Hum Reprod, 2002. 17: 2199.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12151459

1189. Jensen, T.K., et al. Association of in utero exposure to maternal smoking with reduced semen quality and testis size in adulthood: a cross-sectional study of 1,770 young men from the general population in five European countries. Am J Epidemiol, 2004. 159: 49.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14693659

1190. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, 5th edn. 2010.
https://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/9789241547789/en/

1191. Grimes, D.A., et al. "Oligozoospermia," "azoospermia," and other semen-analysis terminology: the need for better science. Fertil Steril, 2007. 88: 1491.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17582404

1192. Simon, L., et al. Sperm DNA Fragmentation: Consequences for Reproduction. Adv Exp Med Biol, 2019. 1166: 87.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31301048

1193. Nicopoullos, J., et al. Novel use of COMET parameters of sperm DNA damage may increase its utility to diagnose male infertility and predict live births following both IVF and ICSI. Hum Reprod, 2019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31585464

1194. Tan, J., et al. Association between sperm DNA fragmentation and idiopathic recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online, 2019. 38: 951.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30979611

1195. The clinical utility of sperm DNA integrity testing: a guideline. Fertil Steril, 2013. 99: 673.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23391408

1196. Kim, G.Y. What should be done for men with sperm DNA fragmentation? Clin Exp Reprod Med, 2018. 45: 101.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30202739

1197. Evenson, D.P. Sperm chromatin structure assay (SCSA(R)). Methods Mol Biol, 2013. 927: 147.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22992911

1198. Evenson, D.P., et al. Sperm chromatin structure assay: its clinical use for detecting sperm DNA fragmentation in male infertility and comparisons with other techniques. J Androl, 2002. 23: 25.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11780920206
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020

1199. Tarozzi, N., et al. Clinical relevance of sperm DNA damage in assisted reproduction. Reprod Biomed Online, 2007. 14: 746. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17579991

1200. Esteves, S.C., et al. Reproductive outcomes of testicular versus ejaculated sperm for intracytoplasmic sperm injection among men with high levels of DNA fragmentation in semen: systematic review and meta-analysis. Fertil Steril, 2017. 108: 456. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28865546

1201. Martin-du-Pan, R.C., et al. Increased follicle stimulating hormone in infertile men. Is increased plasma FSH always due to damaged germinal epithelium? Hum Reprod, 1995. 10: 1940. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8567817

1202. Ishikawa, T., et al. Clinical and hormonal findings in testicular maturation arrest. BJU Int, 2004. 94: 1314. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15610112

1203. Ramasamy, R., et al. High serum FSH levels in men with nonobstructive azoospermia does not affect success of microdissection testicular sperm extraction. Fertil Steril, 2009. 92: 590. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18973887

1204. Carrell, D.T. The clinical implementation of sperm chromosome aneuploidy testing: pitfalls and promises. J Androl, 2008. 29: 124. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17881765

1205. Aran, B., et al. Screening for abnormalities of chromosomes X, Y, and 18 and for diploidy in spermatozoa from infertile men participating in an in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection program. Fertil Steril, 1999. 72: 696. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10521113

1206. Kohn, T.P., et al. Genetic counseling for men with recurrent pregnancy loss or recurrent implantation failure due to abnormal sperm chromosomal aneuploidy. J Assist Reprod Genet, 2016. 33: 571. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27020275

1207. Johnson, M.D. Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. Fertil Steril, 1998. 70: 397. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9757865

1208. Clementini, E., et al. Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproductive techniques. Hum Reprod, 2005. 20: 437. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15567875

1209. Vincent, M.C., et al. Cytogenetic investigations of infertile men with low sperm counts: a 25-year experience. J Androl, 2002. 23: 18. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11780918

1210. Deebel, N.A., et al. Age-related presence of spermatogonia in patients with Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update, 2020. 26: 58. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31822886

1211. Vockel, M., et al. The X chromosome and male infertility. Hum Genet, 2019. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31875237

1212. Ventimiglia, E., et al. When to Perform Karyotype Analysis in Infertile Men? Validation of the European Association of Urology Guidelines with the Proposal of a New Predictive Model. Eur Urol, 2016. 70: 920. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27343001

1213. Dul, E.C., et al. The prevalence of chromosomal abnormalities in subgroups of infertile men. Hum Reprod, 2012. 27: 36. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22081244

1214. Davila Garza, S.A., et al. Reproductive outcomes in patients with male infertility because of Klinefelter's syndrome, Kartagener's syndrome, round-head sperm, dysplasia fibrous sheath, and 'stump' tail sperm: an updated literature review. Curr Opin Obstet Gynecol, 2013. 25: 229. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23587797

1215. Wang, C., et al. Hormonal studies in Klinefelter's syndrome. Clin Endocrinol (Oxf), 1975. 4: 399. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1157343

1216. Calogero, A.E., et al. Klinefelter syndrome: cardiovascular abnormalities and metabolic disorders. Endocrinol Invest, 2017. 40: 705. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28258556

1217. Staessen, C., et al. PGD in 47,XXY Klinefelter's syndrome patients. Hum Reprod Update, 2003. 9: 319. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12926526
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020 207

1218. Chevret, E., et al. Increased incidence of hyperhaploid 24,XY spermatozoa detected by three-colour FISH in a 46,XY/47,XXY male. Hum Genet, 1996. 97: 171. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8566948

1219. Martini, E., et al. Constitution of semen samples from XYY and XXY males as analysed by in-situ hybridization. Hum Reprod, 1996. 11: 1638. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8921108

1220. Cozzi, J., et al. Achievement of meiosis in XXY germ cells: study of 543 sperm karyotypes from an XY/XXY mosaic patient. Hum Genet, 1994. 93: 32. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8270252

1221. Estop, A.M., et al. Meiotic products of a Klinefelter 47,XXY male as determined by sperm fluorescence in-situ hybridization analysis. Hum Reprod, 1998. 13: 124. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9512242

1222. Foresta, C., et al. High incidence of sperm sex chromosomes aneuploidies in two patients with Klinefelter's syndrome. J Clin Endocrinol Metab, 1998. 83: 203. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9435442

1223. Guttenbach, M., et al. Segregation of sex chromosomes into sperm nuclei in a man with 47,XXY Klinefelter's karyotype: a FISH analysis. Hum Genet, 1997. 99: 474. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9099836

1224. Aksglaede, L., et al. Testicular function and fertility in men with Klinefelter syndrome: a review. Eur J Endocrinol, 2013. 168: R67. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23504510

1225. Corona, G., et al. Sperm recovery and ICSI outcomes in Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update, 2017. 23: 265. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28379559

1226. Okada, H., et al. Age as a limiting factor for successful sperm retrieval in patients with nonmosaic Klinefelter's syndrome. Fertil Steril, 2005. 84: 1662. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16359961

1227. Groth, K.A., et al. Clinical review: Klinefelter syndrome--a clinical update. J Clin Endocrinol Metab, 2013. 98: 20. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23118429

1228. Gravholt, C.H., et al. Klinefelter Syndrome: Integrating Genetics, Neuropsychology, and Endocrinology. Endocr Rev, 2018. 39: 389. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29438472

1229. Glueck, C.J., et al. Thrombophilia in Klinefelter Syndrome With Deep Venous Thrombosis, Pulmonary Embolism, and Mesenteric Artery Thrombosis on Testosterone Therapy: A Pilot Study. Clin Appl Thromb Hemost, 2017. 23: 973. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27582022

1230. Gies, I., et al. Spermatogonial stem cell preservation in boys with Klinefelter syndrome: to bank or not to bank, that's the question. Fertil Steril, 2012. 98: 284. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22608314

1231. Franik, S., et al. Klinefelter syndrome and fertility: sperm preservation should not be offered to children with Klinefelter syndrome. Hum Reprod, 2016. 31: 1952.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27412247

1232. Ferlin, A., et al. Contemporary genetics-based diagnostics of male infertility. Expert Rev Mol Diagn, 2019. 19: 623.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31215260

1233. Nguyen, M.H., et al. Balanced complex chromosome rearrangement in male infertility: case report and literature review. Andrologia, 2015. 47: 178.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24612408

1234. Siffroi, J.P., et al. Assisted reproductive technology and complex chromosomal rearrangements: the limits of ICSI. Mol Hum Reprod, 1997. 3: 847.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9395262

1235. De Boeck, K. Cystic fibrosis in the year 2020: a disease with a new face. Acta Paediatr, 2020.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31899933

1236. Donat, R., et al. The incidence of cystic fibrosis gene mutations in patients with congenital bilateral absence of the vas deferens in Scotland. Br J Urol, 1997. 79: 74.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9043501

1237. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. Fertil Steril, 2015. 103: e18.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25597249208
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020

1238. Oates, R. Evaluation of the azoospermic male. Asian J Androl, 2012. 14: 82.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22179510

1239. Daudin, M., et al. Congenital bilateral absence of the vas deferens: clinical characteristics, biological parameters, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations, and implications for genetic counseling. Fertil Steril, 2000. 74: 1164.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11119745

1240. Chillon, M., et al. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. N Engl J Med, 1995. 332: 1475.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7739684

1241. De Braekeleer, M., et al. Mutations in the cystic fibrosis gene in men with congenital bilateral absence of the vas deferens. Mol Hum Reprod, 1996. 2: 669.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9239681

1242. Nathanson, K.L., et al. The Y deletion gr/gr and susceptibility to testicular germ cell tumor. Am J Hum Genet, 2005. 77: 1034.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16380914

1243. Krausz, C., et al. Genetic risk factors in male infertility. Arch Androl, 2007. 53: 125.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17612870

1244. Augarten, A., et al. Congenital bilateral absence of vas deferens in the absence of cystic fibrosis. Lancet, 1994. 344: 1473.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7968122

1245. Schlegel, P.N., et al. Urogenital anomalies in men with congenital absence of the vas deferens. J Urol, 1996. 155: 1644.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8627844

1246. Drake, M.J., et al. Absent vas deferens and ipsilateral multicystic dysplastic kidney in a child. Br J Urol, 1996. 77: 756.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8689131

1247. Vogt, P.H., et al. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. Hum Mol Genet, 1996. 5: 933.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8817327

1248. Krausz, C., et al. Spermatogenic failure and the Y chromosome. Hum Genet, 2017. 136: 637.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28456834

1249. Skaletsky, H., et al. The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. Nature, 2003. 423: 825.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12815422

1250. Tyler-Smith, C., et al. The will-o'-the-wisp of genetics--hunting for the azoospermia factor gene. N Engl J Med, 2009. 360: 925.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19246366

1251. Krausz, C., et al. The Y chromosome and male fertility and infertility. Int J Androl, 2003. 26: 70.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12641824

1252. Hinch, A.G., et al. Recombination in the human Pseudoautosomal region PAR1. PLoS Genet, 2014. 10: e1004503.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25033397

1253. Colaco, S., et al. Genetics of the human Y chromosome and its association with male infertility. Reprod Biol Endocrinol, 2018. 16: 14.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29454353

1254. Ferlin, A., et al. Molecular and clinical characterization of Y chromosome microdeletions in infertile men: a 10-year experience in Italy. J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92: 762.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17213277

1255. Hopps, C.V., et al. Detection of sperm in men with Y chromosome microdeletions of the AZFa, AZFb and AZFc regions. Hum Reprod, 2003. 18: 1660.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12871878

1256. Park, S.H., et al. Success rate of microsurgical multiple testicular sperm extraction and sperm presence in the ejaculate in korean men with y chromosome microdeletions. Korean J Urol, 2013. 54: 536.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23956830

1257. Abur, U., et al. Chromosomal and Y-chromosome microdeletion analysis in 1,300 infertile males and the fertility outcome of patients with AZFc microdeletions. Andrologia, 2019. 51: e13402.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31650616

1258. Krausz, C., et al. Y chromosome and male infertility: update, 2006. Front Biosci, 2006. 11: 3049.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16720375
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020 209

1259. Kohn, T.P., et al. The Prevalence of Y-chromosome Microdeletions in Oligozoospermic Men: A Systematic Review and Meta-analysis of European and North American Studies. Eur Urol, 2019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31400948

1260. Krausz, C., et al. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state-of-the-art 2013. Andrology, 2014. 2: 5.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24357628

1261. Stuppia, L., et al. A quarter of men with idiopathic oligo-azoospermia display chromosomal abnormalities and microdeletions of different types in interval 6 of Yq11. Hum Genet, 1998. 102: 566.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9654206

1262. Le Bourhis, C., et al. Y chromosome microdeletions and germinal mosaicism in infertile males. Mol Hum Reprod, 2000. 6: 688.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10908277

1263. Siffroi, J.P., et al. Sex chromosome mosaicism in males carrying Y chromosome long arm deletions. Hum Reprod, 2000. 15: 2559.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11098026

1264. Patsalis, P.C., et al. Effects of transmission of Y chromosome AZFc deletions. Lancet, 2002. 360: 1222.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12401251

1265. Repping, S., et al. Polymorphism for a 1.6-Mb deletion of the human Y chromosome persists through balance between recurrent mutation and haploid selection. Nat Genet, 2003. 35: 247.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14528305

1266. Giachini, C., et al. Partial AZFc deletions and duplications: clinical correlates in the Italian population. Hum Genet, 2008. 124: 399.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18807255

1267. Navarro-Costa, P., et al. The AZFc region of the Y chromosome: at the crossroads between genetic diversity and male infertility. Hum Reprod Update, 2010. 16: 525.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20304777

1268. Stouffs, K., et al. What about gr/gr deletions and male infertility? Systematic review and metaanalysis. Hum Reprod Update, 2011. 17: 197.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20959348

1269. Bansal, S.K., et al. Gr/gr deletions on Y-chromosome correlate with male infertility: an original study, meta-analyses, and trial sequential analyses. Sci Rep, 2016. 6: 19798.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26876364

1270. Zhang, F., et al. Partial deletions are associated with an increased risk of complete deletion in AZFc: a new insight into the role of partial AZFc deletions in male infertility. J Med Genet, 2007. 44: 437.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17412880

1271. Haltrich, I. Chromosomal Aberrations with Endocrine Relevance (Turner Syndrome, Klinefelter Syndrome, Prader-Willi Syndrome). Exp Suppl, 2019. 111: 443.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31588543

1272. Tsang, S.H., et al. Ciliopathy: Bardet-Biedl Syndrome. Adv Exp Med Biol, 2018. 1085: 171.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30578506

1273. Mieusset, R., et al. The spectrum of renal involvement in male patients with infertility related to excretory-system abnormalities: phenotypes, genotypes, and genetic counseling. J Nephrol, 2017. 30: 211.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26946416

1274. Luciano, R.L., et al. Extra-renal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): considerations for routine screening and management. Nephrol Dial Transplant, 2014. 29: 247.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24215018

1275. Van Batavia, J.P., et al. Fertility in disorders of sex development: A review. J Pediatr Urol, 2016. 12: 418.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27856173

1276. Kosti, K., et al. Long-term consequences of androgen insensitivity syndrome. Maturitas, 2019. 127: 51.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31351520

1277. Hsieh, M.H., et al. The genetic and phenotypic basis of infertility in men with pediatric urologic disorders. Urology, 2010. 76: 25.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20451977210
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020

1278. Okutman, O., et al. Genetic evaluation of patients with non-syndromic male infertility. J Assist Reprod Genet, 2018. 35: 1939.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30259277

1279. Luo, K., et al. Next-generation sequencing analysis of embryos from mosaic patients undergoing in vitro fertilization and preimplantation genetic testing. Fertil Steril, 2019. 112: 291.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31133385

1280. Kohn, T.P., et al. Reproductive outcomes in men with karyotype abnormalities: Case report and review of the literature. Can Urol Ass J, 2015. 9: E667.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26425238

1281. Gianaroli, L., et al. Frequency of aneuploidy in sperm from patients with extremely severe male factor infertility. Hum Reprod, 2005. 20: 2140.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15845594

1282. Pang, M.G., et al. The high incidence of meiotic errors increases with decreased sperm count in severe male factor infertilities. Hum Reprod, 2005. 20: 1688.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15734753

1283. Tempest, H.G., et al. Cytogenetic risks in chromosomally normal infertile men. Curr Opin Obstet Gynecol, 2009. 21: 223.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19424064

1284. Baccetti, B., et al. Ultrastructural studies of spermatozoa from infertile males with Robertsonian translocations and 18, X, Y aneuploidies. Hum Reprod, 2005. 20: 2295.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15878922

1285. Rodrigo, L., et al. Sperm chromosomal abnormalities and their contribution to human embryo aneuploidy. Biol Reprod, 2019. 101: 1091.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31318411

1286. Agarwal, A., et al. Sperm DNA damage assessment: a test whose time has come. Fertil Steril, 2005. 84: 850.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16213833

1287. Zini, A., et al. Correlations between two markers of sperm DNA integrity, DNA denaturation and DNA fragmentation, in fertile and infertile men. Fertil Steril, 2001. 75: 674.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11287017

1288. Iommiello, V.M., et al. Ejaculate oxidative stress is related with sperm DNA fragmentation and round cells. Int J Endocrinol, 2015. 2015: 321901.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25802519

1289. Bisht, S., et al. Oxidative stress and male infertility. Nat Rev Urol, 2017. 14: 470.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28508879

1290. Agarwal, A., et al. Oxidation-reduction potential as a new marker for oxidative stress: Correlation to male infertility. Investig Clin Urol, 2017. 58: 385.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29124237

1291. Lu, Y., et al. Long-term follow-up of children conceived through assisted reproductive technology*. J Zhejiang Univ Sci B, 2013. 14: 359.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23645173

1292. Kushnir, V.A., et al. Systematic review of worldwide trends in assisted reproductive technology 2004-2013. Reprod Biol Endocrinol, 2017. 15: 6.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28069012

1293. Rinaudo, P., et al. Transitioning from Infertility-Based (ART 1.0) to Elective (ART 2.0) Use of Assisted Reproductive Technologies and the DOHaD Hypothesis: Do We Need to Change Consenting? Semin Reprod Med, 2018. 36: 204.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30866007

1294. Kallen, B., et al. In vitro fertilization in Sweden: child morbidity including cancer risk. Fertil Steril, 2005. 84: 605.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16169392

1295. Schieve, L.A., et al. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. N Engl J Med, 2002. 346: 731.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11882728

1296. Bonduelle, M., et al. A multi-centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception. Hum Reprod, 2005. 20: 413.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15576393

1297. El-Chaar, D., et al. Risk of birth defects increased in pregnancies conceived by assisted human reproduction. Fertil Steril, 2009. 92: 1557.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18973885
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020 211

1298. Davies, M.J., et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects. N Engl J Med, 2012. 366: 1803.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22559061

1299. Rimm, A.A., et al. A meta-analysis of controlled studies comparing major malformation rates in IVF and ICSI infants with naturally conceived children. J Assist Reprod Genet, 2004. 21: 437.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15704519

1300. Hansen, M., et al. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects--a systematic review. Hum Reprod, 2005. 20: 328.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15567881

1301. Wen, J., et al. Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis. Fertil Steril, 2012. 97: 1331.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22480819

1302. Rumbold, A.R., et al. Impact of male factor infertility on offspring health and development. Fertil Steril, 2019. 111: 1047.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31155114

1303. La Rovere, M., et al. Epigenetics and Neurological Disorders in ART. Int J Mol Sci, 2019. 20.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31454921

1304. Bertoncelli Tanaka, M., et al. Paternal age and assisted reproductive technology: problem solver or trouble maker? Panminerva Med, 2019. 61: 138.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30021419

1305. Kissin, D.M., et al. Association of assisted reproductive technology (ART) treatment and parental infertility diagnosis with autism in ART-conceived children. Hum Reprod, 2015. 30: 454.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25518976

1306. Pinborg, A., et al. Epigenetics and assisted reproductive technologies. Acta Obstet Gynecol Scand, 2016. 95: 10.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26458360

1307. Jiang, Z., et al. Genetic and epigenetic risks of assisted reproduction. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2017. 44: 90.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28844405

1308. Sutcliffe, A.G., et al. A retrospective case-control study of developmental and other outcomes in a cohort of Australian children conceived by intracytoplasmic sperm injection compared with a similar group in the United Kingdom. Fertil Steril, 2003. 79: 512.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12620432

1309. Belva, F., et al. Medical outcome of 8-year-old singleton ICSI children (born >or=32 weeks' gestation) and a spontaneously conceived comparison group. Hum Reprod, 2007. 22: 506.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16982659

1310. Makhoul, I.R., et al. In vitro fertilisation and use of ovulation enhancers may both influence childhood height in very low birthweight infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2009. 94: F355.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19700399

1311. Miles, H.L., et al. In vitro fertilization improves childhood growth and metabolism. J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92: 3441.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17566097

1312. Ceelen, M., et al. Growth during infancy and early childhood in relation to blood pressure and body fat measures at age 8-18 years of IVF children and spontaneously conceived controls born to subfertile parents. Hum Reprod, 2009. 24: 2788.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19648588

1313. Knoester, M., et al. Perinatal outcome, health, growth, and medical care utilization of 5- to 8-yearold intracytoplasmic sperm injection singletons. Fertil Steril, 2008. 89: 1133.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18177652

1314. Place, I., et al. A prospective longitudinal study of the physical, psychomotor, and intellectual development of singleton children up to 5 years who were conceived by intracytoplasmic sperm injection compared with children conceived spontaneously and by in vitro fertilization. Fertil Steril, 2003. 80: 1388.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14667874

1315. Belva, F., et al. Blood pressure in ICSI-conceived adolescents. Hum Reprod, 2012. 27: 3100.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22814483

1316. Moll, A.C., et al. Incidence of retinoblastoma in children born after in-vitro fertilisation. Lancet, 2003. 361: 309.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12559867212
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020

1317. Marees, T., et al. Incidence of retinoblastoma in Dutch children conceived by IVF: an expanded study. Hum Reprod, 2009. 24: 3220.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19783550

1318. Puumala, S.E., et al. Parental infertility, infertility treatment and hepatoblastoma: a report from the Children's Oncology Group. Hum Reprod, 2012. 27: 1649.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22473396

1319. McLaughlin, C.C., et al. Maternal and infant birth characteristics and hepatoblastoma. Am J Epidemiol, 2006. 163: 818.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16510543

1320. Gomes, M.V., et al. Abnormal methylation at the KvDMR1 imprinting control region in clinically normal children conceived by assisted reproductive technologies. Mol Hum Reprod, 2009. 15: 471.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19494037

1321. Lenz, S., et al. Ultrasonic testicular texture and size in 444 men from the general population: correlation to semen quality. Eur Urol, 1993. 24: 231.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8104150

1322. Lenz, S., et al. Ultrasonic texture and volume of testicles in infertile men. Hum Reprod, 1994. 9: 878.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7929736

1323. Bieniek, J.M., et al. Prevalence and Management of Incidental Small Testicular Masses Discovered on Ultrasonographic Evaluation of Male Infertility. J Urol, 2018. 199: 481.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28789946

1324. Tournaye, H., et al. Novel concepts in the aetiology of male reproductive impairment. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017. 5: 544.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27395771

1325. Hanson, H.A., et al. Subfertility increases risk of testicular cancer: evidence from population-based semen samples. Fertil Steril, 2016. 105: 322.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26604070

1326. Barbonetti, A., et al. Testicular Cancer in Infertile Men With and Without Testicular Microlithiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. Front Endocrinol (Lausanne), 2019. 10: 164.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30949131

1327. Scandura, G., et al. Incidentally detected testicular lesions <10 mm in diameter: can orchidectomy be avoided? BJU Int, 2018. 121: 575.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29032579

1328. Gentile, G., et al. Testis Sparing Surgery of Small Testicular Masses: Retrospective Analysis of a Multicenter Cohort. J Urol, 2019. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31580179

1329. Eifler, J.B., Jr., et al. Incidental testicular lesions found during infertility evaluation are usually benign and may be managed conservatively. J Urol, 2008. 180: 261. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18499177

1330. Kirkham, A.P., et al. Targeted testicular excision biopsy: when and how should we try to avoid radical orchidectomy? Clin Radiol, 2009. 64: 1158. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19913124

1331. Dell'Atti, L., et al. Are ultrasonographic measurements a reliable parameter to choose non-palpable testicular masses amenable to treatment with sparing surgery? J buon, 2018. 23: 439. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29745090

1332. Esen, B., et al. Should we rely on Doppler ultrasound for evaluation of testicular solid lesions? World J Urol, 2018. 36: 1263. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29572727

1333. Shtricker, A., et al. The value of testicular ultrasound in the prediction of the type and size of testicular tumors. Int Braz J Urol, 2015. 41: 655. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26401856

1334. Sriprasad S, et al. High frequency colour doppler ultrasound of focal testicular lesion: Crossing vessels (criss-cross) pattern identifies primary malignant tumour. Eur Urol Suppl, 2003. 2: 155. [No abstract available].

1335. Elert, A., et al. Accuracy of frozen section examination of testicular tumors of uncertain origin. Eur Urol, 2002. 41: 290. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12180230

1336. McQuaid, J.W., et al. Ejaculatory duct obstruction: current diagnosis and treatment. Curr Urol Rep, 2013. 14: 291. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23733548
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020 213

1337. Berkowitz, G.S., et al. Prevalence and natural history of cryptorchidism. Pediatrics, 1993. 92: 44. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8100060

1338. van Brakel, J., et al. Scrotal ultrasound findings in previously congenital and acquired unilateral undescended testes and their contralateral normally descended testis. Andrology, 2015. 3: 888. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26216342

1339. van Brakel, J., et al. Fertility potential in a cohort of 65 men with previously acquired undescended testes. J Pediatr Surg, 2014. 49: 599. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24726121

1340. Varela-Cives, R., et al. A cross-sectional study of cryptorchidism in children: testicular volume and hormonal function at 18 years of age. Int Braz J Urol, 2015. 41: 57. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25928530

1341. Skakkebaek, N.E., et al. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. Hum Reprod, 2001. 16: 972. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11331648

1342. Zhang, L., et al. Maternal gestational smoking, diabetes, alcohol drinking, pre-pregnancy obesity and the risk of cryptorchidism: a systematic review and meta-analysis of observational studies. PLoS One, 2015. 10: e0119006. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25798927

1343. Bergbrant, S., et al. Cryptorchidism in Sweden: A Nationwide Study of Prevalence, Operative Management, and Complications. J Pediatr, 2018. 194: 197. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29331326

1344. Gracia, J., et al. Clinical and anatomopathological study of 2000 cryptorchid testes. Br J Urol, 1995. 75: 697. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7613821

1345. Hadziselimovic, F., et al. Infertility in cryptorchidism is linked to the stage of germ cell development at orchidopexy. Horm Res, 2007. 68: 46. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17356291

1346. Bu, Q., et al. The Effectiveness of hCG and LHRH in Boys with Cryptorchidism: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Horm Metab Res, 2016. 48: 318. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27050251

1347. Wei, Y., et al. Efficacy and safety of human chorionic gonadotropin for treatment of cryptorchidism: A meta-analysis of randomised controlled trials. J Paediatr Child Health, 2018. 54: 900. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29655188

1348. Ritzén, E.M., et al. Nordic consensus on treatment of undescended testes. Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992), 2007. 96: 638. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17326760

1349. Radmayr, C., et al. EAU/ESPU Guidelines on Paediatric Urology. EAU Guidelines edn. presented at the 34th EAU Annual Congress, Barcelona 2019. https://uroweb.org/guideline/paediatric-urology/

1350. Verkauskas, G., et al. Histopathology of Unilateral Cryptorchidism. Pediatr Dev Pathol, 2019. 22: 53. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30012073

1351. Yavetz, H., et al. Cryptorchidism: incidence and sperm quality in infertile men. Andrologia, 1992. 24: 293. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1356318

1352. Wilkerson, M.L., et al. Fertility potential: a comparison of intra-abdominal and intracanalicular testes by age groups in children. Horm Res, 2001. 55: 18. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11423737

1353. Lee, P.A., et al. Paternity after bilateral cryptorchidism. A controlled study. Arch Pediatr Adolesc Med, 1997. 151: 260. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9080933

1354. Rohayem, J., et al. Delayed treatment of undescended testes may promote hypogonadism and infertility. Endocrine, 2017. 55: 914. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28070708

1355. Giwercman, A., et al. Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes of men with a history of cryptorchidism. J Urol, 1989. 142: 998. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2571738

1356. Pettersson, A., et al. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. N Engl J Med, 2007. 356: 1835. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17476009

1357. Chan, E., et al. Ideal timing of orchiopexy: a systematic review. Pediatr Surg Int, 2014. 30: 87. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24232174214
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020

1358. Loebenstein, M., et al. Cryptorchidism, gonocyte development, and the risks of germ cell malignancy and infertility: A systematic review. J Pediatr Surg, 2019. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31327540

1359. Radmayr, C., et al. Management of undescended testes: European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology Guidelines. J Pediatr Urol, 2016. 12: 335. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27687532

1360. Bloom, D.A. Two-step orchiopexy with pelviscopic clip ligation of the spermatic vessels. J Urol, 1991. 145: 1030. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1673160

1361. Koni, A., et al. Histopathological evaluation of orchiectomy specimens in 51 late postpubertal men with unilateral cryptorchidism. J Urol, 2014. 192: 1183.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24840535

1362. Giwercman, A., et al. Initiation of sperm production after bilateral orchiopexy: clinical and biological implications. J Urol, 2000. 163: 1255.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10737515

1363. Jones, P.F. Approaches to orchidopexy. Br J Urol, 1995. 75: 693.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7613820

1364. Heidenreich, A. Contralateral testicular biopsy in testis cancer: current concepts and controversies. BJU Int, 2009. 104: 1346.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19840011

1365. Peng, X., et al. The association risk of male subfertility and testicular cancer: a systematic review. PLoS One, 2009. 4: e5591.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19440348

1366. Skakkebaek, N.E. Carcinoma in situ of the testis: frequency and relationship to invasive germ cell tumours in infertile men. Histopathology, 1978. 2: 157.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27442

1367. von der Maase, H., et al. Carcinoma in situ of contralateral testis in patients with testicular germ cell cancer: study of 27 cases in 500 patients. Br Med J (Clin Res Ed), 1986. 293: 1398.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3026550

1368. Montironi, R. Intratubular germ cell neoplasia of the testis: testicular intraepithelial neoplasia. Eur Urol, 2002. 41: 651.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12074783

1369. Jacobsen, R., et al. Risk of testicular cancer in men with abnormal semen characteristics: cohort study. BMJ, 2000. 321: 789.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11009515

1370. van Casteren, N.J., et al. Testicular microlithiasis and carcinoma in situ overview and proposed clinical guideline. Int J Androl, 2009. 32: 279.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19207616

1371. Huyghe, E., et al. Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. J Urol, 2003. 170: 5.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12796635

1372. Li, D.K., et al. Relationship between urine bisphenol-A level and declining male sexual function. J Androl, 2010. 31: 500.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20467048

1373. Nassan, F.L., et al. A crossover-crossback prospective study of dibutyl-phthalate exposure from mesalamine medications and semen quality in men with inflammatory bowel disease. Environ Int, 2016. 95: 120.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27575365

1374. Giwercman, A., et al. Carcinoma in situ of the undescended testis. Semin Urol, 1988. 6: 110.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2903524

1375. Hoei-Hansen, C.E., et al. Current approaches for detection of carcinoma in situ testis. Int J Androl, 2007. 30: 398.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17705812

1376. Tan, I.B., et al. Testicular microlithiasis predicts concurrent testicular germ cell tumors and intratubular germ cell neoplasia of unclassified type in adults: a meta-analysis and systematic review. Cancer, 2010. 116: 4520.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20578177

1377. Oktay, K., et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol, 2018. 36: 1994.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29620997
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020 215

1378. Lambertini, M., et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. BMC Med, 2016. 14: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26728489

1379. Petersen, P.M., et al. Semen quality and reproductive hormones before orchiectomy in men with testicular cancer. J Clin Oncol, 1999. 17: 941.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10071288

1380. Moody, J.A., et al. Fertility managment in testicular cancer: the need to establish a standardized and evidence-based patient-centric pathway. BJU Int, 2019. 123: 160.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29920910

1381. Kenney, L.B., et al. Improving Male Reproductive Health After Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer: Progress and Future Directions for Survivorship Research. J Clin Oncol, 2018. 36: 2160.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29874140

1382. Schrader, M., et al. "Onco-tese": testicular sperm extraction in azoospermic cancer patients before chemotherapy-new guidelines? Urology, 2003. 61: 421.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12597960

1383. Gilbert, K., et al. Fertility preservation for men with testicular cancer: Is sperm cryopreservation cost effective in the era of assisted reproductive technology? Urol Oncol, 2018. 36: 92.e1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29169844

1384. Furuhashi, K., et al. Onco-testicular sperm extraction: testicular sperm extraction in azoospermic and very severely oligozoospermic cancer patients. Andrologia, 2013. 45: 107.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22690948

1385. Tsutsumi, S., et al. Onco-testicular sperm extraction (onco-TESE) for bilateral testicular tumors: two case reports. J Med Case Rep, 2017. 11: 139.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28511670

1386. Eberhard, J., et al. Impact of therapy and androgen receptor polymorphism on sperm concentration in men treated for testicular germ cell cancer: a longitudinal study. Hum Reprod, 2004. 19: 1418.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15105386

1387. Chatziparasidou, A., et al. Sperm aneuploidy in infertile male patients: A systematic review of the literature. Andrologia, 2015. 47: 847.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25352353

1388. Paoli, D., et al. Fatherhood and Sperm DNA Damage in Testicular Cancer Patients. Front Endocrinol (Lausanne), 2018. 9: 506.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30271379

1389. Kryukov, G.V., et al. Genetic Effect of Chemotherapy Exposure in Children of Testicular Cancer Survivors. Clin Cancer Res, 2016. 22: 2183.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26631610

1390. Willemse, P.H., et al. Altered Leydig cell function in patients with testicular cancer: evidence for bilateral testicular defect. Acta Endocrinol (Copenh), 1983. 102: 616.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6133401

1391. La Vignera, S., et al. Hypogonadism and Sexual Dysfunction in Testicular Tumor Survivors: A Systematic Review. Front Endocrinol, 2019. 10: 264.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31133982

1392. Skinner, R., et al. Recommendations for gonadotoxicity surveillance in male childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium. Lancet Oncol, 2017. 18: e75.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28214419

1393. Richenberg, J., et al. Testicular microlithiasis imaging and follow-up: guidelines of the ESUR scrotal imaging subcommittee. Eur Radiol, 2015. 25: 323.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25316054

1394. Pedersen, M.R., et al. Testicular microlithiasis and testicular cancer: review of the literature. Int Urol Nephrol, 2016. 48: 1079.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27007613

1395. Wang, T., et al. A Meta-Analysis of the Relationship between Testicular Microlithiasis and Incidence of Testicular Cancer. Urol J, 2015. 12: 2057.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25923148

1396. Pierik, F.H., et al. Is routine scrotal ultrasound advantageous in infertile men? J Urol, 1999. 162: 1618.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10524881216
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020

1397. Derogee, M., et al. Testicular microlithiasis, a premalignant condition: prevalence, histopathologic findings, and relation to testicular tumor. Urology, 2001. 57: 1133.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11377326

1398. Miller, F.N., et al. Does testicular microlithiasis matter? A review. Clin Radiol, 2002. 57: 883.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12413911

1399. Giwercman, A., et al. Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes from 399 men who died suddenly and unexpectedly. J Urol, 1991. 145: 77.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1984105

1400. de Gouveia Brazao, C.A., et al. Bilateral testicular microlithiasis predicts the presence of the precursor of testicular germ cell tumors in subfertile men. J Urol, 2004. 171: 158.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14665866

1401. Leblanc, L., et al. Testicular microlithiasis and testicular tumor: a review of the literature. Basic Clin Androl, 2018. 28: 8.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30002831

1402. DeCastro, B.J., et al. A 5-year followup study of asymptomatic men with testicular microlithiasis. J Urol, 2008. 179: 1420.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18289592

1403. WHO. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. World Health Organization. Fertil Steril, 1992. 57: 1289.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1601152

1404. Besiroglu, H., et al. The prevalence and severity of varicocele in adult population over the age of forty years old: a cross-sectional study. Aging Male, 2019. 22: 207.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29683379

1405. Damsgaard, J., et al. Varicocele Is Associated with Impaired Semen Quality and Reproductive Hormone Levels: A Study of 7035 Healthy Young Men from Six European Countries. Eur Urol, 2016. 70: 1019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27423503

1406. Pallotti, F., et al. Varicocele and semen quality: a retrospective case-control study of 4230 patients from a single centre. J Endocrinol Invest, 2018. 41: 185.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28647897

1407. Report on varicocele and infertility: a committee opinion. Fertil Steril, 2014. 102: 1556.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25458620

1408. a. Freeman, S., et al. Ultrasound evaluation of varicoceles: guidelines and recommendations of the European Society of Urogenital Radiology Scrotal and Penile Imaging Working Group (ESURSPIWG) for detection, classification, and grading. Eur Radiol, 2019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31332561
b. Agarwal, A., et al. Efficacy of varicocelectomy in improving semen parameters: new meta-analytical approach. Urology, 2007. 70:532
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17905111

1409. Jensen, C.F.S., et al. Varicocele and male infertility. Nat Rev Urol, 2017. 14: 523.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28675168

1410. Zini, A., et al. Are varicoceles associated with increased deoxyribonucleic acid fragmentation? Fertil Steril, 2011. 96: 1283.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22035729

1411. Baazeem, A., et al. Varicocele and male factor infertility treatment: a new meta-analysis and review of the role of varicocele repair. Eur Urol, 2011. 60: 796.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21733620

1412. Elzanaty, S. Varicocele repair in non-obstructive azoospermic men: diagnostic value of testicular biopsy - a meta-analysis. Scand J Urol, 2014. 48: 494.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25001949

1413. Esteves, S.C., et al. Outcome of varicocele repair in men with nonobstructive azoospermia: Systematic review and meta-analysis. Asian J Androl, 2016. 18: 246.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26680033

1414. Kim, H.J., et al. Clinical significance of subclinical varicocelectomy in male infertility: systematic review and meta-analysis. Andrologia, 2016. 48: 654.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26589369

1415. Kim, K.H., et al. Impact of surgical varicocele repair on pregnancy rate in subfertile men with clinical varicocele and impaired semen quality: a meta-analysis of randomized clinical trials. Korean J Urol, 2013. 54: 703.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24175046
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020 217

1416. Baek, S.R., et al. Comparison of the clinical characteristics of patients with varicocele according to the presence or absence of scrotal pain. Andrologia, 2019. 51: e13187.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30357879

1417. Yamamoto, M., et al. Effect of varicocelectomy on sperm parameters and pregnancy rate in patients with subclinical varicocele: a randomized prospective controlled study. J Urol, 1996. 155: 1636.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8627841

1418. Kroese, A.C., et al. Surgery or embolization for varicoceles in subfertile men. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 10: CD000479.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23076888

1419. Kirby, E.W., et al. Undergoing varicocele repair before assisted reproduction improves pregnancy rate and live birth rate in azoospermic and oligospermic men with a varicocele: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril, 2016. 106: 1338.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27526630

1420. Ding, H., et al. Open non-microsurgical, laparoscopic or open microsurgical varicocelectomy for male infertility: a meta-analysis of randomized controlled trials. BJU Int, 2012. 110: 1536.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22642226

1421. Locke, J.A., et al. Treatment of varicocele in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Pediatr Urol pediatric urology, 2017. 13: 437.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28851509

1422. Silay, M.S., et al. Treatment of Varicocele in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis from the European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology Guidelines Panel. Eur Urol, 2019. 75: 448.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30316583

1423. Sajadi, H., et al. Varicocelectomy May Improve Results for Sperm Retrieval and Pregnancy Rate in Non-Obstructive Azoospermic Men. Int J Fertil Steril, 2019. 12: 303.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30291690

1424. Chen, X., et al. Efficacy of varicocelectomy in the treatment of hypogonadism in subfertile males with clinical varicocele: A meta-analysis. Andrologia, 2017. 49.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28378913

1425. Wang, Y.J., et al. Relationship between varicocele and sperm DNA damage and the effect of varicocele repair: a meta-analysis. Reprod Biomed Online, 2012. 25: 307.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22809864

1426. Yan, S., et al. Should the current guidelines for the treatment of varicoceles in infertile men be re-evaluated? Hum Fertil (Camb), 2019: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30905210

1427. Machen, G.L., et al. Extended indications for varicocelectomy. F1000Res, 2019. 8.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31543949

1428. Cayan, S., et al. Treatment of palpable varicocele in infertile men: a meta-analysis to define the best technique. J Androl, 2009. 30: 33.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18772487

1429. Wang, H., et al. Microsurgery Versus Laparoscopic Surgery for Varicocele: A Meta-Analysis and Systematic Review of Randomized Controlled Trials. J Invest Surg, 2018: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30339469

1430. Bryniarski, P., et al. The comparison of laparoscopic and microsurgical varicocoelectomy in infertile men with varicocoele on paternity rate 12 months after surgery: a prospective randomized controlled trial. Andrology, 2017. 5: 445.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28346969

1431. Etafy, M., et al. Review of the role of robotic surgery in male infertility. Arab J Urol, 2018. 16: 148.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29713546

1432. McCullough, A., et al. A retrospective review of single-institution outcomes with robotic-assisted microsurgical varicocelectomy. Asian J Androl, 2018. 20: 189.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29086759

1433. Chan, P., et al. Pros and cons of robotic microsurgery as an appropriate approach to male reproductive surgery for vasectomy reversal and varicocele repair. Fertil Steril, 2018. 110: 816.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30316417

1434. Crestani, A., et al. Antegrade scrotal sclerotherapy of internal spermatic veins for varicocele treatment: technique, complications, and results. Asian J Androl, 2016. 18: 292.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26763550

1435. Tauber, R., et al. Antegrade scrotal sclerotherapy for the treatment of varicocele: technique and late results. J Urol, 1994. 151: 386.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8283530218
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020

1436. Makris, G.C., et al. Safety and effectiveness of the different types of embolic materials for the treatment of testicular varicoceles: a systematic review. Br J Radiol, 2018. 91: 20170445.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29493263

1437. Sigmund, G., et al. Idiopathic varicoceles: feasibility of percutaneous sclerotherapy. Radiology, 1987. 164: 161.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3588899

1438. Seyferth, W., et al. Percutaneous sclerotherapy of varicocele. Radiology, 1981. 139: 335.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7220877

1439. Goldstein, M., et al. Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of the testis: an artery and lymphatic sparing technique. J Urol, 1992. 148: 1808.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1433614

1440. Ivanissevich, O. Left varicocele due to reflux; experience with 4,470 operative cases in forty-two years. J Int Coll Surg, 1960. 34: 742.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13718224

1441. Palomo, A. Radical cure of varicocele by a new technique; preliminary report. J Urol, 1949. 61: 604.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18114752

1442. Jungwirth, A., et al. Clinical outcome of microsurgical subinguinal varicocelectomy in infertile men. Andrologia, 2001. 33: 71.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11350369

1443. Rotker, K., et al. Recurrent varicocele. Asian J Androl, 2016. 18: 229.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26806078

1444. Miersch, W.D., et al. Laparoscopic varicocelectomy: indication, technique and surgical results. Br J Urol, 1995. 76: 636.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8535687

1445. Tan, S.M., et al. Laparoscopic varicocelectomy: technique and results. Br J Urol, 1995. 75: 523.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7788264

1446. WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. 2000, Cambridge University Press: Cambridge.
https://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/0521774748/en/

1447. Purvis, K., et al. Infection in the male reproductive tract. Impact, diagnosis and treatment in relation to male infertility. Int J Androl, 1993. 16: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8468091

1448. Weidner, W., et al. Relevance of male accessory gland infection for subsequent fertility with special focus on prostatitis. Hum Reprod Update, 1999. 5: 421.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10582781

1449. Gimenes, F., et al. Male infertility: a public health issue caused by sexually transmitted pathogens. Nat Rev Urol, 2014. 11: 672.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25330794

1450. Fode, M., et al. Sexually Transmitted Disease and Male Infertility: A Systematic Review. Eur Urol Focus, 2016. 2: 383.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28723470

1451. Rusz, A., et al. Influence of urogenital infections and inflammation on semen quality and male fertility. World J Urol, 2012. 30: 23.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21748371

1452. Liversedge, N.H., et al. Antibiotic treatment based on seminal cultures from asymptomatic male partners in in-vitro fertilization is unnecessary and may be detrimental. Hum Reprod, 1996. 11: 1227.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8671429

1453. Taylor-Robinson, D. Evaluation and comparison of tests to diagnose Chlamydia trachomatis genital infections. Hum Reprod, 1997. 12: 113.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9433967

1454. Khoshakhlagh, A., et al. Comparison the diagnostic value of serological and molecular methods for screening and detecting Chlamydia trachomatis in semen of infertile men: A cross-sectional study. Int J Reprod Biomed (Yazd), 2017. 15: 763.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29492473

1455. Páez-Canro, C., et al. Antibiotics for treating urogenital Chlamydia trachomatis infection in men and non-pregnant women. Cochrane Database Syst Rev, 2019. 1: CD010871.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30682211

1456. Liang, Y., et al. Comparison of rRNA-based and DNA-based nucleic acid amplifications for detection of Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, and Ureaplasma urealyticum in urogenital swabs. BMC Infect Dis, 2018. 18: 651.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30541468
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020 219

1457. Weidner, W., et al. Ureaplasmal infections of the male urogenital tract, in particular prostatitis, and semen quality. Urol Int, 1985. 40: 5.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3883615

1458. Taylor-Robinson, D. Infections due to species of Mycoplasma and Ureaplasma: an update. Clin Infect Dis, 1996. 23: 671.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8909826

1459. Huang, C., et al. Mycoplasma and ureaplasma infection and male infertility: a systematic review and meta-analysis. Andrology, 2015. 3: 809.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26311339

1460. Boeri, L., et al. High-risk human papillomavirus in semen is associated with poor sperm progressive motility and a high sperm DNA fragmentation index in infertile men. Hum Reprod, 2019. 34: 209.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30517657

1461. Foresta, C., et al. HPV-DNA sperm infection and infertility: From a systematic literature review to a possible clinical management proposal. Andrology, 2015. 3: 163.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25270519

1462. Lyu, Z., et al. Human papillomavirus in semen and the risk for male infertility: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis, 2017. 17: 714.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29121862

1463. Xiong, Y.Q., et al. The risk of human papillomavirus infection for male fertility abnormality: a metaanalysis. Asian J Androl, 2018. 20: 493.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29623908

1464. Depuydt, C.E., et al. Infectious human papillomavirus virions in semen reduce clinical pregnancy rates in women undergoing intrauterine insemination. Fertil Steril, 2019. 111: 1135.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31005311

1465. Aitken, R.J., et al. Seminal leukocytes: passengers, terrorists or good samaritans? Hum Reprod, 1995. 10: 1736.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8582971

1466. Trum, J.W., et al. Value of detecting leukocytospermia in the diagnosis of genital tract infection in subfertile men. Fertil Steril, 1998. 70: 315.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9696227

1467. Krieger, J.N., et al. Seminal fluid findings in men with nonbacterial prostatitis and prostatodynia. J Androl, 1996. 17: 310.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8792222

1468. Weidner, W., et al. Semen parameters in men with and without proven chronic prostatitis. Arch Androl, 1991. 26: 173.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1872650

1469. Jung, J.H., et al. Treatment of Leukocytospermia in Male Infertility: A Systematic Review. World J Mens Health, 2016. 34: 165.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28053945

1470. Condorelli, R.A., et al. Chronic prostatitis and its detrimental impact on sperm parameters: a systematic review and meta-analysis. J Endocrinol Invest, 2017.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28488229

1471. Wolff, H. The biologic significance of white blood cells in semen. Fertil Steril, 1995. 63: 1143.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7750580

1472. Wolff, H., et al. Impact of clinically silent inflammation on male genital tract organs as reflected by biochemical markers in semen. J Androl, 1991. 12: 331.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1765569

1473. Dousset, B., et al. Seminal cytokine concentrations (IL-1beta, IL-2, IL-6, sR IL-2, sR IL-6), semen parameters and blood hormonal status in male infertility. Hum Reprod, 1997. 12: 1476.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9262280

1474. Huleihel, M., et al. Distinct expression levels of cytokines and soluble cytokine receptors in seminal plasma of fertile and infertile men. Fertil Steril, 1996. 66: 135.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8752625

1475. Shimonovitz, S., et al. High concentration of soluble interleukin-2 receptors in ejaculate with low sperm motility. Hum Reprod, 1994. 9: 653.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8046017

1476. Zalata, A., et al. Evaluation of beta-endorphin and interleukin-6 in seminal plasma of patients with certain andrological diseases. Hum Reprod, 1995. 10: 3161.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8822435220
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020

1477. Alexander, R.B., et al. Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Urology, 1998. 52: 744.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9801092

1478. La Vignera, S., et al. Markers of semen inflammation: supplementary semen analysis? J Reprod Immunol, 2013. 100: 2.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23850173

1479. Ahmadi, M.H., et al. Association of asymptomatic Chlamydia trachomatis infection with male infertility and the effect of antibiotic therapy in improvement of semen quality in infected infertile men. Andrologia, 2018.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29292525

1480. Depuydt, C.E., et al. The relation between reactive oxygen species and cytokines in andrological patients with or without male accessory gland infection. J Androl, 1996. 17: 699.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9016401

1481. Schaeffer, A.J. Clinical practice. Chronic prostatitis and the chronic pelvic pain syndrome. N Engl J Med, 2006. 355: 1690.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17050893

1482. Wagenlehner, F.M., et al. Chronic bacterial prostatitis (NIH type II): diagnosis, therapy and influence on the fertility status. Andrologia, 2008. 40: 100.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18336459

1483. Weidner, W., et al. Therapy in male accessory gland infection--what is fact, what is fiction? Andrologia, 1998. 30 Suppl 1: 87.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9629448

1484. Comhaire, F.H., et al. The effect of doxycycline in infertile couples with male accessory gland infection: a double blind prospective study. Int J Androl, 1986. 9: 91.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3539821

1485. Berger, R., Epididymitis. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF et al. (eds). Sexually Transmitted Diseases, In: Sexually Transmitted Diseases. 1984, McGraw-Hill: New York.

1486. Berger, R.E., et al. Etiology, manifestations and therapy of acute epididymitis: prospective study of 50 cases. J Urol, 1979. 121: 750.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/379366

1487. Weidner, W., et al. Acute nongonococcal epididymitis. Aetiological and therapeutic aspects. Drugs, 1987. 34 Suppl 1: 111.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3481311

1488. National guideline for the management of epididymo-orchitis. Clinical Effectiveness Group (Association of Genitourinary Medicine and the Medical Society for the Study of Venereal Diseases). Sex Transm Infect, 1999. 75 Suppl 1: S51.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10616385

1489. Weidner, W., et al. , Orchitis. In: Knobil E, Neill JD (eds) Encyclopedia of Reproduction, In: Encyclopedia of Reproduction. 1999, Academic Press: San Diego.

1490. Robinson, A.J., et al. Acute epididymitis: why patient and consort must be investigated. Br J Urol, 1990. 66: 642.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2265337

1491. Rastrelli, G., et al. Metabolically healthy and unhealthy obesity in erectile dysfunction and male infertility. Expert Rev Endocrinol Metab, 2019. 14: 321.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31464531

1492. Hakonsen, L.B., et al. Does weight loss improve semen quality and reproductive hormones? Results from a cohort of severely obese men. Reprod Health, 2011. 8: 24.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21849026

1493. Lee, Y., et al. Impact of Bariatric Surgery on Male Sex Hormones and Sperm Quality: a Systematic Review and Meta-Analysis. Obes Surg, 2019. 29: 334.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30382463

1494. WHO. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health - Global recommendations on Physical Activity for Health.
https://www.who.int/dietphysicalactivity/pa/en/

1495. Ibanez-Perez, J., et al. An update on the implication of physical activity on semen quality: a systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet, 2019. 299: 901.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30671700

1496. Corona, G., et al. Treatment of Functional Hypogonadism Besides Pharmacological Substitution. World J Mens Health, 2019. 37: e49.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31496147
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020 221

1497. Sharma, R., et al. Cigarette Smoking and Semen Quality: A New Meta-analysis Examining the Effect of the 2010 World Health Organization Laboratory Methods for the Examination of Human Semen. Eur Urol, 2016. 70: 635.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27113031

1498. Oyeyipo, I.P., et al. Effects of nicotine on sperm characteristics and fertility profile in adult male rats: a possible role of cessation. J Reprod Infertil, 2011. 12: 201.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23926503

1499. Santos, E.P., et al. Impact of spontaneous smoking cessation on sperm quality: case report. Andrologia, 2011. 43: 431.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21486415

1500. Vanegas, J.C., et al. Discrete survival model analysis of a couple's smoking pattern and outcomes of assisted reproduction. Fertil Res Pract, 2017. 3.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28480049

1501. Ricci, E., et al. Semen quality and alcohol intake: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online, 2017. 34: 38.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28029592

1502. N.I.A.A.A. The Physicians' guide to helping patients with alcohol problems. 1995.
https://www.worldcat.org/title/physicians-guide-to-helping-patients-with-alcohol-problems/

1503. oclc/37231056 1503. Muthusami, K.R., et al. Effect of chronic alcoholism on male fertility hormones and semen quality. Fertil Steril, 2005. 84: 919.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16213844

1504. Sidorkiewicz, I., et al. Endocrine-disrupting chemicals-Mechanisms of action on male reproductive system. Toxicol Ind Health, 2017. 33: 601.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28464759

1505. Agarwal, A., et al. Correlation of reactive oxygen species levels with the fertilization rate after in vitro fertilization: a qualified meta-analysis. Fertil Steril, 2005. 84: 228.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16009190

1506. Showell, M.G., et al. Antioxidants for male subfertility. Cochrane Database Syst Rev, 2014: CD007411.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25504418

1507. Smits, R.M., et al. Antioxidants for male subfertility. Cochrane Database Syst Rev, 2019. 3: CD007411.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30866036

1508. Cannarella, R., et al. Effects of the selective estrogen receptor modulators for the treatment of male infertility: a systematic review and meta-analysis. Expert Opin Pharmacother, 2019. 20: 1517.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31120775

1509. Kamischke, A., et al. Analysis of medical treatment of male infertility. Hum Reprod, 1999. 14 Suppl 1: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10573021

1510. Chua, M.E., et al. Revisiting oestrogen antagonists (clomiphene or tamoxifen) as medical empiric therapy for idiopathic male infertility: a meta-analysis. Andrology, 2013. 1: 749.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23970453

1511. Cooke, P.S., et al. Estrogens in Male Physiology. Physiol Rev, 2017. 97: 995.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28539434

1512. Schulster, M., et al. The role of estradiol in male reproductive function. Asian J Androl, 2016. 18: 435.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26908066

1513. Ring, J.D., et al. Current medical management of endocrine-related male infertility. Asian J Androl, 2016. 18: 357.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27098657

1514. Xu, X., et al. The Effect of Aromatase on the Reproductive Function of Obese Males. Horm Metab Res, 2017. 49: 572.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28679145

1515. Del Giudice, F., et al. A systematic review and meta-analysis of clinical trials implementing aromatase inhibitors to treat male infertility. Asian J Androl, 2019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31621654

1516. El Meliegy, A., et al. Systematic review of hormone replacement therapy in the infertile man. Arab J Urol, 2018. 16: 140.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29713545222
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020

1517. Jones, T.H., et al. Diurnal rhythm of testosterone induced by human chorionic gonadotrophin (hCG) therapy in isolated hypogonadotrophic hypogonadism: a comparison between subcutaneous and intramuscular hCG administration. Eur J Endocrinol, 1994. 131: 173.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8075787

1518. Guo, C.Y., et al. Treatment of isolated hypogonadotropic hypogonadism effect on bone mineral density and bone turnover. J Clin Endocrinol Metab, 1997. 82: 658.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9024272

1519. Efficacy and safety of highly purified urinary follicle-stimulating hormone with human chorionic gonadotropin for treating men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. European Metrodin HP Study Group. Fertil Steril, 1998. 70: 256.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9696217

1520. Bouloux, P., et al. Efficacy and safety of recombinant human follicle-stimulating hormone in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. Fertil Steril, 2002. 77: 270.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11821082

1521. Jones, T.H., et al. Self-administered subcutaneous human menopausal gonadotrophin for the stimulation of testicular growth and the initiation of spermatogenesis in hypogonadotrophic hypogonadism. Clin Endocrinol (Oxf), 1993. 38: 203.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8435901

1522. Burris, A.S., et al. Gonadotropin therapy in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism: the response to human chorionic gonadotropin is predicted by initial testicular size. J Clin Endocrinol Metab, 1988. 66: 1144.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3372679

1523. Dwyer, A.A., et al. Trial of recombinant follicle-stimulating hormone pretreatment for GnRH-induced fertility in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. J Clin Endocrinol Metab, 2013. 98: E1790.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24037890

1524. Liu, P.Y., et al. Induction of spermatogenesis and fertility during gonadotropin treatment of gonadotropin-deficient infertile men: predictors of fertility outcome. J Clin Endocrinol Metab, 2009. 94: 801.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19066302

1525. Ribeiro, R.S., et al. Clomiphene fails to revert hypogonadism in most male patients with conventionally treated nonfunctioning pituitary adenomas. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2011. 55: 266.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21779629

1526. Colacurci, N., et al. Recombinant FSH improves sperm DNA damage in male infertility: A phase II clinical trial. Front Endocrinol, 2018. 9: 383.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30042737

1527. Ding, Y.M., et al. Treatment of idiopathic oligozoospermia with recombinant human folliclestimulating hormone: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study in Chinese population. Clin Endocrinol, 2015. 83: 866.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25761129

1528. Shinjo, E., et al. The effect of human chorionic gonadotropin-based hormonal therapy on intratesticular testosterone levels and spermatogonial DNA synthesis in men with non-obstructive azoospermia. Andrology, 2013. 1: 929.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24123916

1529. Simoni, M., et al. Treatment with human, recombinant FSH improves sperm DNA fragmentation in idiopathic infertile men depending on the FSH receptor polymorphism p.N680S: A pharmacogenetic study. Human Reprod, 2016. 31: 1960.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27329968

1530. Attia, A.M., et al. Gonadotrophins for idiopathic male factor subfertility. Cochrane Database Syst Rev, 2013. 8: CD005071.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23970458

1531. Santi, D., et al. FSH treatment of male idiopathic infertility improves pregnancy rate: A metaanalysis. Endocrine Connect, 2015. 4: R46.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26113521

1532. Cocci, A., et al. Effectiveness of highly purified urofollitropin treatment in patients with idiopathic azoospermia before testicular sperm extraction. Urol J, 2018. 85: 19.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28799634
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020 223

1533. Hussein, A., et al. Optimization of spermatogenesis-regulating hormones in patients with nonobstructive azoospermia and its impact on sperm retrieval: A multicentre study. BJU Int, 2013. 111: E110.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22958644

1534. Gul, Ü., et al. The effect of human chorionic gonadotropin treatment before testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia. J Clin Anal Med, 2016. 7: 55.
https://www.researchgate.net/publication/307813602_The_Effect_of_Human_Chorionic_

1535. Gonadotropin_Treatment_Before_Testicular_Sperm_Extraction_in_Non-Obstructive_Azoospermia 1535. El Osta, R., et al. Anabolic steroids abuse and male infertility. Basic Clin Androl, 2016. 26: 2.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26855782

1536. WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. 2000, Cambridge University Press: Cambridge.
https://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/0521774748/en/

1537. Wosnitzer, M.S., et al. Obstructive azoospermia. Urol Clin North Am, 2014. 41: 83.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24286769

1538. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with the Society for Male, R., et al. The management of obstructive azoospermia: a committee opinion. Fertil Steril, 2019. 111: 873.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31029241

1539. Schoor, R.A., et al. The role of testicular biopsy in the modern management of male infertility. J Urol, 2002. 167: 197.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11743304

1540. Hendry, W., Azoospermia and surgery for testicular obstruction. In: Hargreave TB (ed). Male Infertility, In: Hargreave TB (ed). Male Infertility. 1997, Springer Verlag: Berlin.

1541. Hendry, W.F., et al. Exploratory scrototomy in 168 azoospermic males. Br J Urol, 1983. 55: 785.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6652453

1542. Jequier, A.M. Obstructive azoospermia: a study of 102 patients. Clin Reprod Fertil, 1985. 3: 21.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3978535

1543. Oates, R.D., et al. The genetic basis of congenital bilateral absence of the vas deferens and cystic fibrosis. J Androl, 1994. 15: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8188533

1544. Handelsman, D.J., et al. Young's syndrome. Obstructive azoospermia and chronic sinopulmonary infections. N Engl J Med, 1984. 310: 3.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6689737

1545. Schoysman, R. Vaso-epididymostomy--a survey of techniques and results with considerations of delay of appearance of spermatozoa after surgery. Acta Eur Fertil, 1990. 21: 239.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2132475

1546. Silber, S.J., et al. Microscopic vasectomy reversal 30 years later: a summary of 4010 cases by the same surgeon. J Androl, 2004. 25: 845.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15477352

1547. Jarvi, K., et al. Adverse effects on vasoepididymostomy outcomes for men with concomitant abnormalities in the prostate and seminal vesicle. J Urol, 1998. 160: 1410.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9751365

1548. Matthews, G.J., et al. Patency following microsurgical vasoepididymostomy and vasovasostomy: temporal considerations. J Urol, 1995. 154: 2070.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7500460

1549. Borikov A., Treatment of large vasal defects. Goldstein M (ed). In: Surgery of Male Infertility. 1995.

1550. Shin, D., et al. Herniorrhaphy with polypropylene mesh causing inguinal vasal obstruction: a preventable cause of obstructive azoospermia. Ann Surg, 2005. 241: 553.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15798455

1551. Avellino, G.J., et al. Transurethral resection of the ejaculatory ducts: etiology of obstruction and surgical treatment options. Fertil Steril, 2019. 111: 427.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30827517

1552. Elder, J.S., et al. Cyst of the ejaculatory duct/urogenital sinus. J Urol, 1984. 132: 768.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6471229

1553. Schuhrke, T.D., et al. Prostatic utricle cysts (mullerian duct cysts). J Urol, 1978. 119: 765.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26814

1554. Surya, B.V., et al. Cysts of the seminal vesicles: diagnosis and management. Br J Urol, 1988. 62: 491.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3208033224
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020

1555. Schroeder-Printzen, I., et al. Surgical therapy in infertile men with ejaculatory duct obstruction: technique and outcome of a standardized surgical approach. Hum Reprod, 2000. 15: 1364.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10831570

1556. Engin, G., et al. Transrectal US and endorectal MR imaging in partial and complete obstruction of the seminal duct system. A comparative study. Acta Radiol, 2000. 41: 288.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10866088

1557. Kuligowska, E., et al. Male infertility: role of transrectal US in diagnosis and management. Radiology, 1992. 185: 353.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1410338

1558. Colpi, G.M., et al. Functional voiding disturbances of the ampullo-vesicular seminal tract: a cause of male infertility. Acta Eur Fertil, 1987. 18: 165.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3125711

1559. Font, M.D., et al. An infertile male with dilated seminal vesicles due to functional obstruction. Asian J Androl, 2017. 19: 256.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27320475

1560. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. Fertil Steril, 2015. 103: e18.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25597249

1561. Adamopoulos, D.A., et al. 'Value of FSH and inhibin-B measurements in the diagnosis of azoospermia'--a clinician's overview. Int J Androl, 2010. 33: e109.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19703093

1562. Radpour, R., et al. Genetic investigations of CFTR mutations in congenital absence of vas deferens, uterus, and vagina as a cause of infertility. J Androl, 2008. 29: 506.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18567645

1563. Abdel Raheem, A., et al. Testicular histopathology as a predictor of a positive sperm retrieval in men with non-obstructive azoospermia. BJU Int, 2013. 111: 492.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22583840

1564. Kalsi, J., et al. In the era of micro-dissection sperm retrieval (m-TESE) is an isolated testicular biopsy necessary in the management of men with non-obstructive azoospermia? BJU Int, 2012. 109: 418.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21883824

1565. Kalsi JS, et al. Salvage microdissection testicular sperm extraction; outcome in men with Non obstructive azoospermia. BJU Int, 2011.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25220441

1566. Silber, S.J., et al. Pregnancy with sperm aspiration from the proximal head of the epididymis: a new treatment for congenital absence of the vas deferens. Fertil Steril, 1988. 50: 525.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3410105

1567. Esteves, S.C., et al. Sperm retrieval techniques for assisted reproduction. Int Braz J Urol, 2011. 37: 570.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22099268

1568. Esteves, S.C., et al. Reproductive potential of men with obstructive azoospermia undergoing percutaneous sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection according to the cause of obstruction. J Urol, 2013. 189: 232.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23174251

1569. Schroeder-Printzen, I., et al. Microsurgical epididymal sperm aspiration: aspirate analysis and straws available after cryopreservation in patients with non-reconstructable obstructive azoospermia. MESA/TESE Group Giessen. Hum Reprod, 2000. 15: 2531.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11098022

1570. Van Peperstraten, A., et al. Techniques for surgical retrieval of sperm prior to ICSI for azoospermia. Cochrane Database Syst Rev, 2006: CD002807.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16855991

1571. Yoon, Y.E., et al. The role of vasoepididymostomy for treatment of obstructive azoospermia in the era of in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. Asian J Androl, 2018.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30106012

1572. Peng, J., et al. Pregnancy and live birth rates after microsurgical vasoepididymostomy for azoospermic patients with epididymal obstruction. Hum Reprod, 2017. 32: 284.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28057874

1573. Farber, N.J., et al. The Kinetics of Sperm Return and Late Failure Following Vasovasostomy or Vasoepididymostomy: A Systematic Review. J Urol, 2019. 201: 241.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30130545
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020 225

1574. Kolettis, P.N., et al. Vasoepididymostomy for vasectomy reversal: a critical assessment in the era of intracytoplasmic sperm injection. J Urol, 1997. 158: 467.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9224325

1575. Ramasamy, R., et al. Microscopic visualization of intravasal spermatozoa is positively associated with patency after bilateral microsurgical vasovasostomy. Andrology, 2015. 3: 532.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25914288

1576. Ostrowski, K.A., et al. Impact on Pregnancy of Gross and Microscopic Vasal Fluid during Vasectomy Reversal. J Urol, 2015. 194: 156.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25595861

1577. Scovell, J.M., et al. Association between the presence of sperm in the vasal fluid during vasectomy reversal and postoperative patency: a systematic review and meta-analysis. Urology, 2015. 85: 809.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25697786

1578. Ruiz-Romero, J., et al. A new device for microsurgical sperm aspiration. Andrologia, 1994. 26: 119.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8042769

1579. Tran, S., et al. Review of the Different Treatments and Management for Prostate Cancer and Fertility. Urology, 2015. 86: 936.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26368508

1580. Hayden R., et al. Detection and Management of Obstructive Azoospermia. Urology Practice, 2015. 2: 33.
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352077914001459

1581. Jiang, H.T., et al. Multiple advanced surgical techniques to treat acquired seminal duct obstruction. Asian J Androl, 2014. 16: 912.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25337841

1582. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, 5th edn. 2010.
https://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/9789241547789/en/

1583. Kasman, A.M., et al. Male Infertility and Future Cardiometabolic Health: Does the Association Vary by Sociodemographic Factors? Urology, 2019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31377255

1584. Ozturk, H., et al. Asymptomatic Sertoli cell tumour diagnosed during azoospermia work-up. Asian J Androl, 2013. 15: 845.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24121977

1585. Fallick, M.L., et al. Leydig cell tumors presenting as azoospermia. J Urol, 1999. 161: 1571.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10210406

1586. Dieckmann, K.P., et al. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. World J Urol, 2004. 22: 2.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15034740

1587. Eisenberg, M.L., et al. Increased risk of cancer among azoospermic men. Fertil Steril, 2013. 100: 681.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23790640

1588. Salonia, A., et al. Are infertile men less healthy than fertile men? Results of a prospective casecontrol survey. Eur Urol, 2009. 56: 1025.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19297076

1589. Ventimiglia, E., et al. Infertility as a proxy of general male health: results of a cross-sectional survey. Fertil Steril, 2015. 104: 48.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26006735

1590. Guo, D., et al. Hypertension and Male Fertility. World J Mens Health, 2017. 35: 59.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28868816

1591. Choy, J.T., et al. Male infertility as a window to health. Fertil Steril, 2018. 110: 810.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30316415

1592. Jensen, C.F.S., et al. A Refined View on the Association Between Y-chromosome Microdeletions and Sperm Concentration. Eur Urol, 2019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31447078

1593. Bobjer, J., et al. High prevalence of androgen deficiency and abnormal lipid profile in infertile men with non-obstructive azoospermia. Int J Androl, 2012. 35: 688.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22519695

1594. Patel, D.P., et al. Sperm concentration is poorly associated with hypoandrogenism in infertile men. Urology, 2015. 85: 1062.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25735445

1595. Ventimiglia, E., et al. Primary, secondary and compensated hypogonadism: a novel risk stratification for infertile men. Andrology, 2017. 5: 505.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28409903226
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020

1596. Nowroozi, M.R., et al. Assessment of testicular perfusion prior to sperm extraction predicts success rate and decreases the number of required biopsies in patients with non-obstructive azoospermia. Int Urol Nephrol, 2015. 47: 53.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25331197

1597. Donoso, P., et al. Which is the best sperm retrieval technique for non-obstructive azoospermia? A systematic review. Hum Reprod Update, 2007. 13: 539.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17895238

1598. Bernie, A.M., et al. Comparison of microdissection testicular sperm extraction, conventional testicular sperm extraction, and testicular sperm aspiration for nonobstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril, 2015. 104: 1099.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26263080

1599. Caroppo, E., et al. Testicular histology may predict the successful sperm retrieval in patients with non-obstructive azoospermia undergoing conventional TESE: a diagnostic accuracy study. J Assist Reprod Genet, 2017. 34: 149.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27655389

1600. Cetinkaya, M., et al. Evaluation of Microdissection Testicular Sperm Extraction Results in Patients with Non-Obstructive Azoospermia: Independent Predictive Factors and Best Cutoff Values for Sperm Retrieval. Urol J, 2015. 12: 2436.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26706742

1601. Cissen, M., et al. Prediction model for obtaining spermatozoa with testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia. Hum Reprod, 2016. 31: 1934.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27406950

1602. Guler, I., et al. Impact of testicular histopathology as a predictor of sperm retrieval and pregnancy outcome in patients with nonobstructive azoospermia: correlation with clinical and hormonal factors. Andrologia, 2016. 48: 765.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26688565

1603. Yildirim, M.E., et al. The association between serum follicle-stimulating hormone levels and the success of microdissection testicular sperm extraction in patients with azoospermia. Urol J, 2014. 11: 1825.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25194084

1604. Ramasamy, R., et al. A comparison of models for predicting sperm retrieval before microdissection testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. J Urol, 2013. 189: 638.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23260551

1605. Li, H., et al. Predictive value of FSH, testicular volume, and histopathological findings for the sperm retrieval rate of microdissection TESE in nonobstructive azoospermia: a meta-analysis. Asian J Androl, 2018. 20: 30.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28361811

1606. Yang, Q., et al. Follicle-stimulating hormone as a predictor for sperm retrieval rate in patients with nonobstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. Asian J Androl, 2015. 17: 281.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25337843

1607. Alfano, M., et al. Anti-Mullerian Hormone-to-Testosterone Ratio is Predictive of Positive Sperm Retrieval in Men with Idiopathic Non-Obstructive Azoospermia. Sci Rep, 2017. 7: 17638.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29247212

1608. Beliveau, M.E., et al. The value of testicular 'mapping' in men with non-obstructive azoospermia. Asian J Androl, 2011. 13: 225.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21258355

1609. Turek, P.J., et al. Diagnostic findings from testis fine needle aspiration mapping in obstructed and nonobstructed azoospermic men. J Urol, 2000. 163: 1709.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10799166

1610. Meng, M.V., et al. Relationship between classic histological pattern and sperm findings on fine needle aspiration map in infertile men. Hum Reprod, 2000. 15: 1973.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10966998

1611. Ezeh, U.I., et al. A prospective study of multiple needle biopsies versus a single open biopsy for testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia. Hum Reprod, 1998. 13: 3075.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9853859

1612. Rosenlund, B., et al. A comparison between open and percutaneous needle biopsies in men with azoospermia. Hum Reprod, 1998. 13: 1266.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9647558
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020 227

1613. Hauser, R., et al. Comparison of efficacy of two techniques for testicular sperm retrieval in nonobstructive azoospermia: multifocal testicular sperm extraction versus multifocal testicular sperm aspiration. J Androl, 2006. 27: 28.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16400074

1614. Jensen, C.F., et al. Multiple needle-pass percutaneous testicular sperm aspiration as first-line treatment in azoospermic men. Andrology, 2016. 4: 257.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26789006

1615. Sacca, A., et al. Conventional testicular sperm extraction (TESE) and non-obstructive azoospermia: Is there still a chance in the era of microdissection TESE? Results from a single non-academic community hospital. Andrology, 2016. 4: 425.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26872565

1616. Deruyver, Y., et al. Outcome of microdissection TESE compared with conventional TESE in nonobstructive azoospermia: A systematic review. Andrology, 2014. 2: 20.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24193894

1617. Ramasamy, R., et al. Structural and functional changes to the testis after conventional versus microdissection testicular sperm extraction. Urology, 2005. 65: 1190.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15922422

1618. Amer, M., et al. Prospective comparative study between microsurgical and conventional testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia: follow-up by serial ultrasound examinations. Hum Reprod, 2000. 15: 653.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10686214

1619. Eliveld, J., et al. The risk of TESE-induced hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update, 2018. 24: 442.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29726895

1620. Schlegel, P.N. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. Hum Reprod, 1999. 14: 131.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10374109

1621. Corona, G., et al. Sperm recovery and ICSI outcomes in men with non-obstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update, 2019. 25: 733.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31665451

1622. Takada, S., et al. Androgen decline in patients with nonobstructive azoospemia after microdissection testicular sperm extraction. Urology, 2008. 72: 114.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18372017

1623. Oka, S., et al. Effects of human chorionic gonadotropin on testicular interstitial tissues in men with non-obstructive azoospermia. Andrology, 2017. 5: 232.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27860441

1624. Foresta, C., et al. Suppression of the high endogenous levels of plasma FSH in infertile men are associated with improved Sertoli cell function as reflected by elevated levels of plasma inhibin B. Hum Reprod, 2004. 19: 1431.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15117900

1625. Hussein, A., et al. Clomiphene administration for cases of nonobstructive azoospermia: a multicenter study. J Androl, 2005. 26: 787.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16291975

1626. Gul, Ü. The Effect of Human Chorionic Gonadotropin Treatment Before Testicular Sperm Extraction in Non-Obstructive Azoospermia. J Clin Anal Med, 2016. 7: 55.
https://www.researchgate.net/publication/307813602_The_Effect_of_Human_Chorionic_

1627. Gonadotropin_Treatment_Before_Testicular_Sperm_Extraction_in_Non-Obstructive_Azoospermia 1627. Shiraishi, K., et al. Salvage hormonal therapy after failed microdissection testicular sperm extraction: A multi-institutional prospective study. Int J Urol, 2016. 23: 496.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26989893

1628. Shiraishi, K., et al. Human chorionic gonadotrophin treatment prior to microdissection testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia. Hum Reprod, 2012. 27: 331.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22128297

1629. Reifsnyder, J.E., et al. Role of optimizing testosterone before microdissection testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. J Urol, 2012. 188: 532.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22704105

1630. Farquhar, C., et al. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Database Syst Rev, 2015: CD010537.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26174592228
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020

1631. Kandavel, V., et al. Does intra-uterine insemination have a place in modern ART practice? Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2018. 53: 3.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30297314

1632. Veltman-Verhulst, S.M., et al. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. Cochrane Database Syst Rev, 2016. 2: CD001838.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26892070

1633. Ombelet, W., et al. Semen quality and prediction of IUI success in male subfertility: a systematic review. Reprod Biomed Online, 2014. 28: 300.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24456701

1634. Adamson, G.D., et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology: world report on assisted reproductive technology, 2011. Fertil Steril, 2018. 110: 1067.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30396551

1635. Wilkes, S. NICE CG156: fertility update. What it means for general practitioners. J Fam Plann Reprod Health Care, 2013. 39: 241.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24062494

1636. Bensdorp, A.J., et al. Prevention of multiple pregnancies in couples with unexplained or mild male subfertility: randomised controlled trial of in vitro fertilisation with single embryo transfer or in vitro fertilisation in modified natural cycle compared with intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation. BMJ, 2015. 350: g7771.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25576320

1637. Goverde, A.J., et al. Further considerations on natural or mild hyperstimulation cycles for intrauterine insemination treatment: effects on pregnancy and multiple pregnancy rates. Hum Reprod, 2005. 20: 3141.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16037113

1638. Shapiro, B.S., et al. Clinical rationale for cryopreservation of entire embryo cohorts in lieu of fresh transfer. Fertil Steril, 2014. 102: 3.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24842675

1639. Ozgur, K., et al. Higher clinical pregnancy rates from frozen-thawed blastocyst transfers compared to fresh blastocyst transfers: a retrospective matched-cohort study. J Assist Reprod Genet, 2015. 32: 1483.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26400506

1640. Sha, T., et al. Pregnancy-related complications and perinatal outcomes resulting from transfer of cryopreserved versus fresh embryos in vitro fertilization: a meta-analysis. Fertil Steril, 2018. 109: 330.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29331236

1641. NICE. Fertility Problems: Assessment and Treatment Guidelines.
https://www.nice.org.uk/guidance/CG156

1642. Devroey, P., et al. A review of ten years experience of ICSI. Hum Reprod Update, 2004. 10: 19.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15005461

1643. Rubino, P., et al. The ICSI procedure from past to future: a systematic review of the more controversial aspects. Hum Reprod Update, 2016. 22: 194.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26586241

1644. Palermo, G.D., et al. Intracytoplasmic sperm injection: state of the art in humans. Reproduction, 2017. 154: F93.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29158352

1645. Esteves, S.C., et al. Intracytoplasmic sperm injection for male infertility and consequences for offspring. Nat Rev Urol, 2018. 15: 535.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29967387

1646. Van Peperstraten, A., et al. Techniques for surgical retrieval of sperm prior to intra-cytoplasmic sperm injection (ICSI) for azoospermia. Cochrane Database Syst Rev, 2008: CD002807.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18425884

1647. Ohlander, S., et al. Impact of fresh versus cryopreserved testicular sperm upon intracytoplasmic sperm injection pregnancy outcomes in men with azoospermia due to spermatogenic dysfunction: a meta-analysis. Fertil Steril, 2014. 101: 344.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24345355

1648. Abhyankar, N., et al. Use of testicular versus ejaculated sperm for intracytoplasmic sperm injection among men with cryptozoospermia: a meta-analysis. Fertil Steril, 2016. 105: 1469.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26930617
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020 229

1649. van Rumste, M.M., et al. Intra-cytoplasmic sperm injection versus conventional techniques for oocyte insemination during in vitro fertilisation in patients with non-male subfertility. Cochrane Database Syst Rev, 2003: CD001301.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12804403

1650. Henkel, R.R., et al. Sperm preparation for ART. Reprod Biol Endocrinol, 2003. 1: 108.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14617368

1651. Rappa, K.L., et al. Sperm processing for advanced reproductive technologies: Where are we today? Biotechnol Adv, 2016. 34: 578.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26845061

1652. Said, T.M., et al. Effects of advanced selection methods on sperm quality and ART outcome: a systematic review. Hum Reprod Update, 2011. 17: 719.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21873262

1653. Bartoov, B., et al. Real-time fine morphology of motile human sperm cells is associated with IVFICSI outcome. J Androl, 2002. 23: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11780915

1654. Bartoov, B., et al. Pregnancy rates are higher with intracytoplasmic morphologically selected sperm injection than with conventional intracytoplasmic injection. Fertil Steril, 2003. 80: 1413.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14667877

1655. Berkovitz, A., et al. How to improve IVF-ICSI outcome by sperm selection. Reprod Biomed Online, 2006. 12: 634.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16790113

1656. Teixeira, D.M., et al. Regular (ICSI) versus ultra-high magnification (IMSI) sperm selection for assisted reproduction. Cochrane Database Syst Rev, 2013: Cd010167.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23884963

1657. Beck-Fruchter, R., et al. Clinical benefit using sperm hyaluronic acid binding technique in ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online, 2016. 32: 286.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26776822

1658. Miller, D., et al. Physiological, hyaluronan-selected intracytoplasmic sperm injection for infertility treatment (HABSelect): a parallel, two-group, randomised trial. Lancet, 2019. 393: 416.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30712901

1659. Liu, Y., et al. Intracytoplasmic sperm injection using hyaluronic acid or polyvinylpyrrolidone: a timelapse sibling oocyte study. Hum Fertil (Camb), 2019. 22: 39.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28814113

1660. Gil, M., et al. Sperm selection using magnetic activated cell sorting (MACS) in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. J Assist Reprod Genet, 2013. 30: 479.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23468098

1661. Romany, L., et al. Obstetric and perinatal outcome of babies born from sperm selected by MACS from a randomized controlled trial. J Assist Reprod Genet, 2017. 34: 201.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27882439

1662. D'Angelo, A., et al. Coasting (withholding gonadotrophins) for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. Cochrane Database Syst Rev, 2017. 5: Cd002811.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28535578

1663. Multiple gestation associated with infertility therapy: an American Society for Reproductive Medicine Practice Committee opinion. Fertil Steril, 2012. 97: 825.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22192352

1664. Committee Opinion No 671: Perinatal Risks Associated With Assisted Reproductive Technology. Obstet Gynecol, 2016. 128: e61.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27548556

1665. Committee on Practice Bulletins. Practice Bulletin No. 169: Multifetal Gestations: Twin, Triplet, and Higher-Order Multifetal Pregnancies. Obstet Gynecol., 2016. 128: 131.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27661652

1666. Institute of Medicine Committee on Understanding Premature, B., et al. , The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health, In: Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention, R.E. Behrman & A.S. Butler, Editors. 2007, National Academies Press (US) National Academy of Sciences.: Washington (DC).

1667. Dyer, S., et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: Assisted Reproductive Technology 2008, 2009 and 2010. Hum Reprod, 2016. 31: 1588.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27207175

1668. Hansen, M., et al. Assisted reproductive technology and birth defects: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update, 2013. 19: 330.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23449641230
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020

1669. Pandey, S., et al. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update, 2012. 18: 485.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22611174

1670. Qin, J., et al. Assisted reproductive technology and risk of congenital malformations: a metaanalysis based on cohort studies. Arch Gynecol Obstet, 2015. 292: 777.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25877221

1671. Jain, T., et al. 30 years of data: impact of the United States in vitro fertilization data registry on advancing fertility care. Fertil Steril, 2019. 111: 477.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30737003

1672. Boulet, S.L., et al. Assisted Reproductive Technology and Birth Defects Among Liveborn Infants in Florida, Massachusetts, and Michigan, 2000-2010. JAMA Pediatr, 2016. 170: e154934.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27043648

1673. Liberman, R.F., et al. Assisted Reproductive Technology and Birth Defects: Effects of Subfertility and Multiple Births. Birth Defects Res, 2017. 109: 1144.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28635008

1674. Spaan, M., et al. Risk of cancer in children and young adults conceived by assisted reproductive technology. Hum Reprod, 2019. 34: 740.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30715305

1675. Lie, R.T., et al. Birth defects in children conceived by ICSI compared with children conceived by other IVF-methods; a meta-analysis. Int J Epidemiol, 2005. 34: 696.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15561745

1676. Catford, S.R., et al. Long-term follow-up of intra-cytoplasmic sperm injection-conceived offspring compared with in vitro fertilization-conceived offspring: a systematic review of health outcomes beyond the neonatal period. Andrology, 2017. 5: 610.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28632930

1677. Tharakan, T., et al. Male Sexual and Reproductive Health-Does the Urologist Have a Role in Addressing Gender Inequality in Life Expectancy? Eur Urol focus, 2019: S2405.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31711931

1678. Tharakan, T., et al. Male Life Expectancy is Still Inferior to That of Women: Urologists Must Refine and Develop the Concept of Men's Health. Eur Urol, 2019. 76: 712.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31420249

1679. WHO. The health and well-being of men in the WHO European Region: better health through a gender approach. 2018.
http://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/the-health-and-well-being-of-men-in-the-whoeuropean

1680. - region-better-health-through-a-gender-approach-2018 1680. Salonia, A., et al. Are infertile men less healthy than fertile men? Results of a prospective casecontrol survey. Eur Urol, 2009. 56: 1025.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19297076

1681. Hanson, B.M., et al. Male infertility: a biomarker of individual and familial cancer risk. Fertil Steril, 2018. 109: 6.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29307404

1682. Brubaker, W.D., et al. Increased risk of autoimmune disorders in infertile men: analysis of US claims data. Andrology, 2018. 6: 94.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29179258

1683. Glazer, C.H., et al. Male factor infertility and risk of multiple sclerosis: A register-based cohort study. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England), 2017: 1352458517734069.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29027840

1684. Glazer, C.H., et al. Male Infertility and Risk of Nonmalignant Chronic Diseases: A Systematic Review of the Epidemiological Evidence. Semin Reprod Med, 2017. 35: 282.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28658712

1685. Wang, N.N., et al. The association between varicocoeles and vascular disease: an analysis of U.S. claims data. Andrology, 2018. 6: 99.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29195012

1686. Glazer, C.H., et al. Male factor infertility and risk of death: a nationwide record-linkage study. Human reproduction (Oxford, England), 2019. 34: 2266.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31725880

1687. Patel, A., et al. Role of Mental Health Practitioner in Infertility Clinics: A Review on Past, Present and Future Directions. J Hum Reprod Sci, 2018. 11: 219.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30568350
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020 231

1688. Warchol-Biedermann, K. The Risk of Psychiatric Morbidity and Course of Distress in Males Undergoing Infertility Evaluation Is Affected by Their Factor of Infertility. Am J Mens Health, 2019. 13: 1557988318823904.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30819064

1689. Cornford, P., et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. Eur Urol, 2017. 71: 630.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27591931

1690. Punnen, S., et al. Long-term health-related quality of life after primary treatment for localized prostate cancer: results from the CaPSURE registry. Eur Urol, 2015. 68: 600.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25242555

1691. Capogrosso, P., et al. Erectile Recovery After Radical Pelvic Surgery: Methodological Challenges and Recommendations for Data Reporting. J Sex Med, 2020. 17: 7.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31668729

1692. Lovegrove, C.E., et al. Sexual function outcomes following interventions for prostate cancer: are contemporary reports on functional outcomes misleading? Int J Impot Res, 2019.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31836862

1693. Walsh, T.J., et al. Increased risk of high-grade prostate cancer among infertile men. Cancer, 2010. 116: 2140.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20309846

1694. Al-Jebari, Y., et al. Risk of prostate cancer for men fathering through assisted reproduction: nationwide population based register study. BMJ, 2019. 366: l5214.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31554611

1695. Salonia, A., et al. Sperm banking is of key importance in patients with prostate cancer. Fertil Steril, 2013. 100: 367.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23651627

1696. Le Bihan-Benjamin, C., et al. Fertility preservation and cancer: How many persons are concerned? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2018. 225: 232.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29754073

1697. Falk, A.T., et al. Brachytherapy and fertility. Hum Fertil (Camb), 2016. 19: 85.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27308857

1698. Terrier, J.E., et al. Decrease in Intercourse Satisfaction in Men Who Recover Erections After Radical Prostatectomy. J Sex Med, 2018. 15: 1133.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30033192

1699. Wilkins, E., et al. , European Heart Network - European Cardiovascular Disease Statistics 2017, Brussels.
http://www.ehnheart.org/cvd-statistics/cvd-statistics-2017.html

1700. van Bussel, E.F., et al. Predictive value of traditional risk factors for cardiovascular disease in older people: A systematic review. Prev Med, 2020. 132: 105986.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31958478

1701. Gerdts, E., et al. Sex differences in cardiometabolic disorders. Nat Med, 2019. 25: 1657.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31700185

1702. WHO. World Health Statistics 2019: Monitoring Health for the SDGs, sustainable development goals. 2019.
https://apps.who.int/iris/handle/10665/311696

1703. Sandberg, K., et al. Sex differences in primary hypertension. Biol Sex Differ, 2012. 3: 7.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22417477

1704. Everett, B., et al. Gender differences in hypertension and hypertension awareness among young adults. Biodemography Soc Biol, 2015. 61: 1.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25879259

1705. WHO. Gender, Women And the Tobacco Epidemic. 2010.
https://www.who.int/tobacco/publications/gender/women_tob_epidemic/en/

1706. Navar-Boggan, A.M., et al. Hyperlipidemia in early adulthood increases long-term risk of coronary heart disease. Circulation, 2015. 131: 451.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25623155

1707. Stamler, J., et al. The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)--importance then and now. Jama, 2008. 300: 1343.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18799447

1708. Seidell, J.C., et al. Fat distribution and gender differences in serum lipids in men and women from four European communities. Atherosclerosis, 1991. 87: 203.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1854366232
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH - MARCH 2020

1709. Hazzard, W.R. Atherogenesis: why women live longer than men. Geriatrics, 1985. 40: 42.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3965355

1710. Guo, W., et al. Erectile dysfunction and risk of clinical cardiovascular events: a meta-analysis of seven cohort studies. J Sex Med, 2010. 7: 2805.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20367771

1711. Yamada, T., et al. Erectile dysfunction and cardiovascular events in diabetic men: a meta-analysis of observational studies. PLoS One, 2012. 7: e43673.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22962586

1712. Osondu, C.U., et al. The relationship of erectile dysfunction and subclinical cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. Vasc Med, 2018. 23: 9.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29243995

1713. Fan, Y., et al. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the general population: a meta-analysis of cohort studies. World J Urol, 2018. 36: 1681.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29725807

1714. Burnett, A.L., et al. Erectile Dysfunction: AUA Guideline. J Urol, 2018. 200: 633.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29746858

1715. Mulhall, J.P., et al. Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline. J Urol, 2018. 200: 423.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29601923

1716. Fode, M., et al. Late-onset Hypogonadism and Testosterone Therapy - A Summary of Guidelines from the American Urological Association and the European Association of Urology. Eur Urol Focus, 2019. 5: 539.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30858073

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К КЛИНИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО ИНФЕКЦИЯМ В УРОЛОГИИ

1. Stein, R., et al. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. Eur Urol, 2015. 67: 546.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25477258

2. Blok, B., et al. EAU Guidelines on Neuro-urology. In: EAU Guidelines, edition presented at the annual EAU Congress Amsterdam 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.

3. Guyatt, G.H., et al. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? BMJ, 2008. 336: 995.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456631

4. Phillips B, et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. 1998.
http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march2009/

5. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336: 1049.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467413

6. Horan, T.C., et al. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. Am J Infect Control, 2008. 36: 309.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18538699

7. Rubin, R.H., et al. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. Clin Infect Dis, 1992. 15 Suppl 1: S216.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1477233

8. Rubin, R.H., et al. General guidelines for the evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. The European Society of Clinical Microbiology and Infectious diseases. Taukirchen, Germany., 1993: 240. [No abstract available].

9. U.S. Department of Health and Human Services, F.a.D.A., Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Uncomplicated Urinary Tract Infections — Developing Antimicrobial Drugs for Treatment. 2019.
https://www.fda.gov/media/129531/download

10. U.S. Department of Health and Human Services, F.a.D.A., Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Complicated Urinary Tract Infections: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry 2018.
https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/complicated-urinary-tractinfections-developing-drugs-treatment 46
UROLOGICAL INFECTIONS - LIMITED UPDATE MARCH 2020

11. Johansen, T.E., et al. Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system. Int J Antimicrob Agents, 2011. 38 Suppl: 64.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22018988

12. Singer, M., et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA, 2016. 315: 801.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26903338

13. Bell, B.G., et al. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. BMC Infect Dis, 2014. 14: 13.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24405683

14. WHO. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014.
https://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/

15. Hulscher, M.E., et al. Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach. Lancet Infect Dis, 2010. 10: 167.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20185095

16. Goff, D.A., et al. A global call from five countries to collaborate in antibiotic stewardship: united we succeed, divided we might fail. Lancet Infect Dis, 2017. 17: e56.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27866945

17. Dellit, T.H., et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. Clin Infect Dis, 2007. 44: 159.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17173212

18. Davey, P., et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Cochrane Database Syst Rev, 2017. 2: CD003543. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23633313
19. Cefai, C., et al. Antimicrobial stewardship: systems and processes for effective antimicrobial medicine use. NICE Guidelines, 2015. https://www.nice.org.uk/guidance/ng15
20. Schuts, E.C., et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis, 2016. 16: 847. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26947617
21. Hermanides, H.S., et al. Development of quality indicators for the antibiotic treatment of complicated urinary tract infections: a first step to measure and improve care. Clin Infect Dis, 2008. 46: 703. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18230045
22. Spoorenberg, V., et al. Appropriate antibiotic use for patients with urinary tract infections reduces length of hospital stay. Clin Infect Dis, 2014. 58: 164. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24158412
23. Lutay, N., et al. Bacterial control of host gene expression through RNA polymerase II. J Clin Invest, 2013. 123: 2366. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23728172
24. Hansson, S., et al. Untreated asymptomatic bacteriuria in girls: II--Effect of phenoxymethylpenicillin and erythromycin given for intercurrent infections. BMJ, 1989. 298: 856. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2497823
25. Cai, T., et al. The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: To treat or not to treat? Clin Infect Dis, 2012. 55: 771. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22677710
26. Nicolle, L.E., et al. Infectious diseases society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. Clin Infect Dis, 2005. 40: 643. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15714408
27. Kass, E.H. Asymptomatic infections of the urinary tract. Trans Assoc Am Physicians, 1956. 69: 56. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13380946
28. Gleckman, R., et al. Reliability of a single urine culture in establishing diagnosis of asymptomatic bacteriuria in adult males. J Clin Microbiol, 1979. 9: 596. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/383746
29. Warren, J.W., et al. A prospective microbiologic study of bacteriuria in patients with chronic indwelling urethral catheters. J Infect Dis, 1982. 146: 719. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6815281
30. Kunin CM. Urinary tract infections: detection, prevention and management. 5th ed. Baltimore: Williams and Wilkins., 1997. UROLOGICAL INFECTIONS - LIMITED UPDATE MARCH 2020 47
31. Koves, B., et al. Benefits and Harms of Treatment of Asymptomatic Bacteriuria: A Systematic Review and Metaanalysis by the European Association of Urology Urological Infection Guidelines Panel. Eur Urol, 2017. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28754533
32. Tencer, J. Asymptomatic bacteriuria--a long-term study. Scand J Urol Nephrol, 1988. 22: 31. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3387908
33. Asscher, A.W., et al. The clinical significance of asymptomatic bacteriuria in the nonpregnant woman. J Infect Dis, 1969. 120: 17. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5803281
34. Elder, H.A., et al. The natural history of asymptomatic bacteriuria during pregnancy: the effect of tetracycline on the clinical course and the outcome of pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 1971. 111: 441. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4937729
35. Elder, H.A., et al. Use of sulfasymazine in the treatment of bacteriuria of pregnancy. Antimicrob Agents Chemother (Bethesda), 1966. 6: 142. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4862162
36. Gold, E.M., et al. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. Obstet Gynecol, 1966. 27: 206. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5325600
37. Kass, E.H. Pyelonephritis and bacteriuria. A major problem in preventive medicine. Ann Intern Med, 1962. 56: 46. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14454174
38. Kincaid-Smith, P., et al. Bacteriuria in Pregnancy. Lancet, 1965. 1: 395. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14238090
39. Little, P.J. The incidence of urinary infection in 5000 pregnant women. Lancet, 1966. 2: 925. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4162367
40. Mulla, N. Bacteriuria in pregnancy. Obstet Gynecol, 1960. 16: 89. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14425118
41. Pathak, U.N., et al. Bacteriuria of pregnancy: results of treatment. J Infect Dis, 1969. 120: 91. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5816817
42. Robertson, J.G., et al. The managment and complications of asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Report of a study on 8,275 patients. J Obstet Gynaecol Br Commonw, 1968. 75: 59. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5635245
43. Thomsen, A.C., et al. Antibiotic elimination of group-B streptococci in urine in prevention of preterm labour. Lancet, 1987. 1: 591. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2881132
44. Williams, G.L., et al. Urinary concentrating ability in women with asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Br Med J, 1969. 3: 212. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5792611
45. Wren, B.G. Subclinical renal infection and prematurity. Med J Aust, 1969. 2: 596. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5388374
46. Kazemier, B.M., et al. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. Lancet Infect Dis, 2015. 15: 1324. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26255208
47. Christopher, L.J., et al. A trial of hippramine in the treatment of bacteriuria of pregnancy. Ir J Med Sci, 1969. 8: 331. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5806178
48. Reeves, D.S. Laboratory and clinical studies with sulfametopyrazine as a treatment for bacteriuria in pregnancy. J Antimicrob Chemother, 1975. 1: 171. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1100589

49. Whalley, P.J., et al. Short-term versus continuous antimicrobial therapy for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Obstet Gynecol, 1977. 49: 262.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/320525

50. Bint, A., et al. A comparative trial of pivmecillinam and ampicillin in bacteriuria of pregnancy. Infection, 1979. 7: 290.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/232697

51. Harris, R.E., et al. Single-dose antimicrobial therapy for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. Obstet Gynecol, 1982. 59: 546.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7070725

52. Bailey, R.R., et al. Comparison of single dose with a 5-day course of co-trimoxazole for asymptomatic (covert) bacteriuria of pregnancy. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 1983. 23: 139.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/660642148
UROLOGICAL INFECTIONS - LIMITED UPDATE MARCH 2020

53. Masterton, R.G., et al. Single-dose amoxycillin in the treatment of bacteriuria in pregnancy and the puerperium- -a controlled clinical trial. Br J Obstet Gynaecol, 1985. 92: 498.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3888250

54. Pedler, S.J., et al. Comparative study of amoxicillin-clavulanic acid and cephalexin in the treatment of bacteriuria during pregnancy. Antimicrob Agents Chemother, 1985. 27: 508.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4004191

55. Campbell-Brown, M., et al. Is screening for bacteriuria in pregnancy worth while? Br Med J (Clin Res Ed), 1987. 294: 1579.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3113538

56. Pregazzi, R., et al. [Single-dose antibiotic therapy of asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Results and complications]. Minerva Ginecol, 1987. 39: 289.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3601207

57. Gerstner, G.J., et al. Amoxicillin in the treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a single dose of 3 g amoxicillin versus a 4-day course of 3 doses 750 mg amoxicillin. Gynecol Obstet Invest, 1989. 27: 84.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2659442

58. Olsen, L., et al. Single-dose versus six-day therapy with sulfamethizole for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. A prospective randomised study. Dan Med Bull, 1989. 36: 486.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2680315

59. Thoumsin, H., et al. Single dose fosfomycin trometamol versus multiple dose nitrofurantoin in pregnant women with bacteriuria: preliminary results. Infection, 1990. 18 Suppl 2: S94.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2286469

60. Bayrak, O., et al. Is single-dose fosfomycin trometamol a good alternative for asymptomatic bacteriuria in the second trimester of pregnancy? Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysf, 2007. 18: 525.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16941068

61. Estebanez, A., et al. Fosfomycin in a single dose versus a 7-day course of amoxicillin- clavulanate for the treatment of asymptomatic bacteriuria during pregnancy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2009. 28: 1457.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19768649

62. Lumbiganon, P., et al. One-day compared with 7-day nitrofurantoin for asymptomatic bacteriuria in pregnancy: A randomized controlled trial. Obstet Gynecol, 2009. 113: 339.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19155904

63. Widmer, M., et al. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev, 2015: CD000491.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26560337

64. Zhanel, G.G., et al. Asymptomatic bacteriuria in patients with diabetes mellitus. Rev Infect Dis, 1991. 13: 150.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2017615

65. Harding, G.K., et al. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. N Engl J Med, 2002. 347: 1576.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/

66. Mody, L., et al. Urinary tract infections in older women: a clinical review. JAMA, 2014. 311: 844.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24570248

67. Boscia, J.A., et al. Therapy vs no therapy for bacteriuria in elderly ambulatory nonhospitalized women. JAMA, 1987. 257: 1067.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3806896

68. Abrutyn, E., et al. Does asymptomatic bacteriuria predict mortality and does antimicrobial treatment reduce mortality in elderly ambulatory women? Ann Intern Med, 1994. 120: 827.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7818631

69. Abrutyn, E., et al. Does treatment of asymptomatic bacteriuria in older ambulatory women reduce subsequent symptoms of urinary tract infection? J Am Geriatr Soc, 1996. 44: 293.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8600199

70. Nicolle, L.E., et al. Prospective randomized comparison of therapy and no therapy for asymptomatic bacteriuria in institutionalized elderly women. Am J Med, 1987. 83: 27.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3300325

71. Nicolle, L.E. Asymptomatic bacteriuria in the elderly. Infect Dis Clin North Am, 1997. 11: 647.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9378928

72. Silver, S.A., et al. Positive urine cultures: A major cause of inappropriate antimicrobial use in hospitals? Can J Infect Dis Med Microbiol, 2009. 20: 107.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21119801

73. Trautner, B.W. Asymptomatic bacteriuria: when the treatment is worse than the disease. Nat Rev Urol, 2011.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22143416

74. UROLOGICAL INFECTIONS - LIMITED UPDATE MARCH 2020 49 74. Nicolle, L.E., et al. Bacteriuria in elderly institutionalized men. N Engl J Med, 1983. 309: 1420.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6633618

75. Potts, L., et al. A double-blind comparative study of norfloxacin versus placebo in hospitalised elderly patients with asymptomatic bacteriuria. Arch Gerontol Geriatr, 1996. 23: 153.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15374159

76. Renneberg, J., et al. Single-day treatment with trimethoprim for asymptomatic bacteriuria in the elderly patient. J Urol, 1984. 132: 934.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6387184

77. Ouslander, J.G., et al. Does eradicating bacteriuria affect the severity of chronic urinary incontinence in nursing home residents? Ann Intern Med, 1995. 122: 749.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7717597

78. Moradi, M., et al. Effect of antibiotic therapy on asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients. Urology Journal, 2005. 2: 32.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17629893

79. Amari, E.B.E., et al. Outcome of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. Nephrol Dial Transplant, 2011. 26: 4109.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21592976

80. Green, H., et al. Consequences of treated versus untreated asymptomatic bacteriuria in the first year following kidney transplantation: Retrospective observational study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2013. 32: 127.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22918514

81. Origuen, J., et al. Should asymptomatic bacteriuria be systematically treated in kidney transplant recipients? Results from a randomized controlled trial. Am J Transplant, 2016.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27088545

82. Nicolle, L.E. Urinary tract infections in patients with spinal injuries. Curr Infect Dis Rep, 2014. 16: 390.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24445675

83. Wullt, B., et al. Bladder, bowel and bugs--bacteriuria in patients with intestinal urinary diversion. World J Urol, 2004. 22: 186.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15309491

84. Darouiche, R.O., et al. Bacterial interference for prevention of urinary tract infection: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. Clin Infect Dis, 2005. 41: 1531.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16231269

85. Sunden, F., et al. Escherichia coli 83972 bacteriuria protects against recurrent lower urinary tract infections in patients with incomplete bladder emptying. J Urol, 2010. 184: 179.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20473149

86. Bonkat, G., et al. Microbial biofilm formation and catheter-associated bacteriuria in patients with suprapubic catheterisation. World J Urol, 2013. 31: 565.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22926265

87. Tenke, P., et al. European and Asian guidelines on management and prevention of catheter-associated urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents, 2008. 31 Suppl 1: S68.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18006279

88. Cooper, F.P., et al. Policies for replacing long-term indwelling urinary catheters in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2016. 7: CD011115.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27457774

89. Dasgupta, R., et al. Preoperative antibiotics before endourologic surgery: current recommendations. J Endourol, 2009. 23: 1567.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19785548

90. Sobel, J.D., et al. Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. Clin Infect Dis, 2000. 30: 19.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10619727

91. Grabe, M., et al. The effect of a short antibiotic course in transurethral prostatic resection. Scand J Urol Nephrol, 1984. 18: 37.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6202000

92. Grabe, M., et al. Controlled trial of a short and a prolonged course with ciprofloxacin in patients undergoing transurethral prostatic surgery. Eur J Clin Microbiol, 1987. 6: 11.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3569248

93. Cafferkey, M.T., et al. Antibiotics for the prevention of septicaemia in urology. J Antimicrob Chemother, 1982. 9: 471.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/710754950
UROLOGICAL INFECTIONS - LIMITED UPDATE MARCH 2020

94. Murphy, D.M., et al. Bacteraemia during prostatectomy and other transurethral operations: influence of timing of antibiotic administration. J Clin Pathol, 1984. 37: 673.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6725613

95. Chong, J.T., et al. Pre-procedural antibiotics for endoscopic urological procedures: Initial experience in individuals with spinal cord injury and asymptomatic bacteriuria. Journal of Spinal Cord Medicine, 2015. 38: 187.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24621035

96. Cordero-Ampuero, J., et al. Are antibiotics necessary in hip arthroplasty with asymptomatic bacteriuria? Seeding risk with/without treatment. Clinical Orthopaedics and Related Research, 2013. 471: 3822.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23430723

97. Sousa, R., et al. Is asymptomatic bacteriuria a risk factor for prosthetic joint infection? Clin Infect Dis, 2014. 59: 41.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24723280

98. Foxman, B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. Dis Mon, 2003. 49: 53.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12601337

99. Wagenlehner, F.M., et al. Uncomplicated urinary tract infections. Dtsch Arztebl Int, 2011. 108: 415.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21776311

100. Stamm, W.E., et al. Management of urinary tract infections in adults. N Engl J Med, 1993. 329: 1328.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8413414

101. Foxman, B., et al. Urinary tract infection among women aged 40 to 65: behavioral and sexual risk factors. J Clin Epidemiol, 2001. 54: 710.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11438412

102. van Buul, L.W., et al. The Development of a Decision Tool for the Empiric Treatment of Suspected Urinary Tract Infection in Frail Older Adults: A Delphi Consensus Procedure. J Am Med Dir Assoc, 2018. 19: 757.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29910137

103. Bent, S., et al. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? JAMA, 2002. 287: 2701.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12020306

104. Bradbury, S.M. Collection of urine specimens in general practice: to clean or not to clean? J R Coll Gen Pract, 1988. 38: 363.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3256648

105. Lifshitz, E., et al. Outpatient urine culture: does collection technique matter? Arch Intern Med, 2000. 160: 2537.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10979067

106. Fihn, S.D. Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. N Engl J Med, 2003. 349: 259.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12867610

107. Foxman, B., et al. Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs. Infect Dis Clin North Am, 2003. 17: 227.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12848468

108. Falagas, M.E., et al. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a metaanalysis of randomized controlled trials. J Infect, 2009. 58: 91.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19195714

109. Gagyor, I., et al. Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. BMJ, 2015. 351: h6544.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26698878

110. Vik, I., et al. Ibuprofen versus pivmecillinam for uncomplicated urinary tract infection in women-A double-blind, randomized non-inferiority trial. PLoS Med, 2018. 15: e1002569.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29763434

111. Kronenberg, A., et al. Symptomatic treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the ambulatory setting: randomised, double blind trial. BMJ, 2017. 359: j4784.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29113968

112. Wagenlehner, F.M., et al. Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double- Blind, Parallel-Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial. Urol Int, 2018. 101: 327.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30231252

113. Gupta, K., et al. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. Arch Intern Med, 2007. 167: 2207.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17998493

114. Lecomte, F., et al. Single-dose treatment of cystitis with fosfomycin trometamol (Monuril): analysis of 15 comparative trials on 2,048 patients. Giorn It Ost Gin, 1997. 19: 399.
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X96802095
UROLOGICAL INFECTIONS - LIMITED UPDATE MARCH 2020 51

115. Nicolle, L.E. Pivmecillinam in the treatment of urinary tract infections. J Antimicrob Chemother, 2000. 46 Suppl 1: 35.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11051622

116. Huttner, A., et al. Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. J Antimicrob Chemother, 2015. 70: 2456.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26066581

117. Gupta, K., et al. Outcomes associated with trimethoprim/sulphamethoxazole (TMP/SMX) therapy in TMP/SMX resistant community-acquired UTI. Int J Antimicrob Agents, 2002. 19: 554.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12135847

118. Warren, J.W., et al. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin Infect Dis, 1999. 29: 745.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10589881

119. Hooton, T.M., et al. Cefpodoxime vs ciprofloxacin for short-course treatment of acute uncomplicated cystitis: a randomized trial. JAMA, 2012. 307: 583.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22318279

120. Hooton, T.M., et al. Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial. Jama, 2005. 293: 949.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15728165

121. European Medicines Agency. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. Quinolone and fluoroquinolone Article-31 referral, 2019.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-disablingpotentially-permanent-side-effects-lead_en.pdf

122. Vazquez, J.C., et al. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev, 2000: CD002256.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10908537

123. Wagenlehner, F.M., et al. Antimicrobials in urogenital infections. Int J Antimicrob Agents, 2011. 38 Suppl: 3.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22019184

124. Geerts, A.F., et al. Ineffectiveness and adverse events of nitrofurantoin in women with urinary tract infection and renal impairment in primary care. Eur J Clin Pharmacol, 2013. 69: 1701.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23660771

125. Hooton, T.M. Recurrent urinary tract infection in women. Int J Antimicrob Agents, 2001. 17: 259.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11295405

126. van Haarst, E.P., et al. Evaluation of the diagnostic workup in young women referred for recurrent lower urinary tract infections. Urology, 2001. 57: 1068.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11377307

127. Hooton, T.M., Prevention of recurrent urogenital tract infections in adult women, in EAU/International Consultation on Urological Infections. T, K.G. Naber, A.J. Schaeffer, C.F. Hynes & e. al., Editors. 2010, European Association of Urology: The Netherlands.

128. Beerepoot, M.A., et al. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Urol, 2013. 190: 1981.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23867306

129. Wagenlehner, F.M., et al. Prevention of recurrent urinary tract infections. Minerva Urol Nefrol, 2013. 65: 9.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23538307

130. Raz, R., et al. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. N Engl J Med, 1993. 329: 753.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8350884

131. Bauer, H.W., et al. Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active E. coli fractions: a metaanalysis of five placebo-controlled double-blind studies. Int J Antimicrob Agents, 2002. 19: 451.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12135831

132. Naber, K.G., et al. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. Int J Antimicrob Agents, 2009. 33: 111.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18963856

133. Bauer, H.W., et al. A long-term, multicenter, double-blind study of an Escherichia coli extract (OM-89) in female patients with recurrent urinary tract infections. Eur Urol, 2005. 47: 542.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774256

134. Schwenger, E.M., et al. Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children. Cochrane Database Syst Rev, 2015: CD008772.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2669559552
UROLOGICAL INFECTIONS - LIMITED UPDATE MARCH 2020

135. Kontiokari, T., et al. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and Lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women. BMJ, 2001. 322: 1571.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11431298

136. Stothers, L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. Can J Urol, 2002. 9: 1558.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12121581

137. Jepson, R.G., et al. Cranberries for preventing urinary tract infections. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 10: Cd001321.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23076891

138. Kranjcec, B., et al. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. World J Urol, 2014. 32: 79.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23633128

139. Damiano, R., et al. Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of hyaluronic acid and chondroitin sulphate: a placebo-controlled randomised trial. Eur Urol, 2011. 59: 645.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21272992

140. Madersbacher, H., et al. GAG layer replenishment therapy for chronic forms of cystitis with intravesical glycosaminoglycans--a review. Neurourol Urodyn, 2013. 32: 9.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22782909

141. Albert, X., et al. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. Cochrane Database Syst Rev, 2004: CD001209.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15266443

142. Rudenko, N., et al. Prevention of recurrent lower urinary tract infections by long-term administration of fosfomycin trometamol. Double blind, randomized, parallel group, placebo controlled study. Arzneimittelforschung, 2005. 55: 420.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16080282

143. Pfau, A., et al. Effective prophylaxis for recurrent urinary tract infections during pregnancy. Clin Infect Dis, 1992. 14: 810.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1576275

144. Schaeffer, A.J., et al. Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. J Urol, 1999. 161: 207.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10037399

145. Scholes, D., et al. Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women. Ann Intern Med, 2005. 142: 20.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15630106

146. Hill, J.B., et al. Acute pyelonephritis in pregnancy. Obstet Gynecol, 2005. 105: 18.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15625136

147. Fulop, T. Acute Pyelonephritis Workup. 2012. (Updated june 2019).
https://emedicine.medscape.com/article/245559-workup

148. van Nieuwkoop, C., et al. Predicting the need for radiologic imaging in adults with febrile urinary tract infection. Clin Infect Dis, 2010. 51: 1266.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21034195

149. Cattrall, J.W.S., et al. A systematic review of randomised clinical trials for oral antibiotic treatment of acute pyelonephritis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2018. 37: 2285.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30191339

150. Gupta, K., et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Clin Infect Dis, 2011. 52: e103.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21292654

151. Berti, F., et al. Short versus long course antibiotic therapy for acute pyelonephritis in adults: A systematic review and meta-analysis. Ital J Med, 2018. 12: 39.
https://www.italjmed.org/index.php/ijm/article/view/itjm.2018.840

152. Hooton, T.M. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. N Engl J Med, 2012. 366: 1028.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22417256

153. Arakawa, S., et al. The efficacy and safety of tazobactam/ceftolozane in Japanese patients with uncomplicated pyelonephritis and complicated urinary tract infection. J J Infect Chemother, 2019. 25: 104.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30420153

154. Armstrong, E.S., et al. Outcomes of high-dose levofloxacin therapy remain bound to the levofloxacin minimum inhibitory concentration in complicated urinary tract infections. BMC Infect Dis, 2016. 16: 710.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27887579
UROLOGICAL INFECTIONS - LIMITED UPDATE MARCH 2020 53

155. Huntington, J.A., et al. Efficacy of ceftolozane/tazobactam versus levofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections (cUTIs) caused by levofloxacinresistant pathogens: Results from the ASPECT-cUTI trial. J Antimicrobial Chemother, 2016. 71: 2014.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26994090

156. Carmeli, Y., et al. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa complicated urinary tract infections or complicated intraabdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. Lancet Infect Dis, 2016. 16: 661.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27107460

157. Sims, M., et al. Prospective, randomized, double-blind, Phase 2 dose-ranging study comparing efficacy and safety of imipenem/cilastatin plus relebactam with imipenem/cilastatin alone in patients with complicated urinary tract infections. J Infect Chemother, 2017. 72: 2616.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28575389

158. Wagenlehner, F.M., et al. Ceftazidime-avibactam Versus Doripenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections, Including Acute Pyelonephritis: RECAPTURE, a Phase 3 Randomized Trial Program. Clin Infect Dis, 2016. 63: 754.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27313268

159. Kaye, K.S., et al. Effect of meropenem-vaborbactam vs piperacillin-Tazobactam on clinical cure or improvement and microbial eradication in complicated urinary tract infection the TANGO I randomized clinical trial. JAMA, 2018. 319: 788.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29486041

160. Wunderink, R.G., et al. Effect and Safety of Meropenem-Vaborbactam versus Best-Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial. Infect Dis Ther, 2018. 7: 439.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30270406

161. Wagenlehner, F.M.E., et al. Once-Daily Plazomicin for Complicated Urinary Tract Infections. N Engl J Med, 2019. 380: 729.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30786187

162. Portsmouth, S., et al. Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis, 2018. 18: 1319.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30509675

163. Pitout, J.D. Infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: changing epidemiology and drug treatment choices. Drugs, 2010. 70: 313.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20166768

164. Mombelli, G., et al. Oral vs intravenous ciprofloxacin in the initial empirical management of severe pyelonephritis or complicated urinary tract infections: a prospective randomized clinical trial. Arch Intern Med, 1999. 159: 53.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9892331

165. Millar, L.K., et al. Outpatient treatment of pyelonephritis in pregnancy: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol, 1995. 86: 560.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7675380

166. Wing, D.A., et al. A randomized trial of three antibiotic regimens for the treatment of pyelonephritis in pregnancy. Obstet Gynecol, 1998. 92: 249.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9699761

167. Ulleryd, P., et al. Ciprofloxacin for 2 or 4 weeks in the treatment of febrile urinary tract infection in men: a randomized trial with a 1 year follow-up. Scand J Infect Dis, 2003. 35: 34.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12685882

168. Reyner, K., et al. Urinary obstruction is an important complicating factor in patients with septic shock due to urinary infection. Am J Emerg Med, 2016. 34: 694.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26905806

169. Heyns, C.F. Urinary tract infection associated with conditions causing urinary tract obstruction and stasis, excluding urolithiasis and neuropathic bladder. World J Urol, 2012. 30: 77.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21720861

170. Spoorenberg, V., et al. [Better antibiotic use in complicated urinary tract infections; multicentre cluster randomised trial of 2 improvement strategies]. Ned Tijdschr Geneeskd, 2016. 160: D460.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27438395

171. Bader, M.S., et al. An update on the management of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. Postgrad Med, 2017. 129: 242.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2771213754
UROLOGICAL INFECTIONS - LIMITED UPDATE MARCH 2020

172. Geerlings, S.E., et al. SWAB Guidelines for Antimicrobial Therapy of Complicated Urinary Tract Infections in Adults. SWAB Guidelines, 2013.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17100128

173. Hooton, T.M., et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis, 2010. 50: 625.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20175247

174. Peterson, J., et al. Identification and pretherapy susceptibility of pathogens in patients with complicated urinary tract infection or acute pyelonephritis enrolled in a clinical study in the United States from November 2004 through April 2006. Clin Ther, 2007. 29: 2215.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18042477

175. Bader, M.S., et al. Management of complicated urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. Postgrad Med, 2010. 122: 7.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21084776

176. Wagenlehner, F., et al. The Global Prevalence of Infections in Urology Study: A Long-Term, Worldwide Surveillance Study on Urological Infections. Pathogens, 2016. 5.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26797640

177. Popejoy, M.W., et al. Efficacy of ceftolozane/tazobactam against urinary tract and intra-abdominal infections caused by ESBL-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae: A pooled analysis of Phase 3 clinical trials. J Antimicrob Chemother, 2017. 72: 268.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27707990

178. Sternbach, N., et al. Efficacy and safety of ceftazidime/avibactam: A systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother, 2018. 73: 2021.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29659836

179. van der Starre, W.E., et al. Risk factors for fluoroquinolone-resistant Escherichia coli in adults with communityonset febrile urinary tract infection. J Antimicrob Chemother, 2011. 66: 650.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21123286

180. Ren, H., et al. Treatment of complicated urinary tract infection and acute pyelonephritis by short-course intravenous levofloxacin (750 mg/day) or conventional intravenous/oral levofloxacin (500 mg/day): prospective, open-label, randomized, controlled, multicenter, non-inferiority clinical trial. Int Urol Nephrol, 2017. 49: 499.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28108978

181. Wagenlehner, F.M., et al. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: A randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). The Lancet, 2015. 385: 1949.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25931244

182. Rudrabhatla, P., et al. Stopping the effective non-fluoroquinolone antibiotics at day 7 vs continuing until day 14 in adults with acute pyelonephritis requiring hospitalization: A randomized non-inferiority trial. PLoS ONE, 2018. 13: e0197302.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29768465

183. Gould, C.V., et al. Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009. Infect Control Hosp Epidemiol, 2010. 31: 319.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20156062

184. Garibaldi, R.A., et al. Factors predisposing to bacteriuria during indwelling urethral catheterization. N Engl J Med, 1974. 291: 215.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4834750

185. Kunin, C.M., et al. Prevention of catheter-induced urinary-tract infections by sterile closed drainage. N Engl J Med, 1966. 274: 1155.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5934951

186. Hartstein, A.I., et al. Nosocomial urinary tract infection: a prospective evaluation of 108 catheterized patients. Infect Control, 1981. 2: 380.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6795141

187. Warren, J.W., et al. Fever, bacteremia, and death as complications of bacteriuria in women with long-term urethral catheters. J Infect Dis, 1987. 155: 1151.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3572035

188. Classen, D.C., et al. Prevention of catheter-associated bacteriuria: clinical trial of methods to block three known pathways of infection. Am J Infect Control, 1991. 19: 136.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1863002

189. Saint, S., et al. Preventing catheter-related bacteriuria: should we? Can we? How? Arch Intern Med, 1999. 159: 800.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10219925
UROLOGICAL INFECTIONS - LIMITED UPDATE MARCH 2020 55

190. Maki, D.G., et al. Engineering out the risk for infection with urinary catheters. Emerg Infect Dis, 2001. 7: 342.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11294737

191. Jacobsen, S.M., et al. Complicated catheter-associated urinary tract infections due to Escherichia coli and Proteus mirabilis. Clin Microbiol Rev, 2008. 21: 26.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18202436

192. Cek, M., et al. Healthcare-associated urinary tract infections in hospitalized urological patients--a global perspective: results from the GPIU studies 2003-2010. World J Urol, 2014. 32: 1587.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24452449

193. Saint, S., et al. Preventing Catheter-Associated Urinary Tract Infections. N Engl J Med, 2016. 375: 1298.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27682041

194. Marschall, J., et al. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections after removal of urinary catheter: Metaanalysis. BMJ, 2013. 346: f3147.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23757735

195. Fang, Y.Q., et al. Antibiotic prophylaxis at time of catheter removal following laparoscopic radical prostatectomy: A prospective randomized study. Acta Med Mediter, 2014. 30: 161.
http://www.actamedicamediterranea.com/archive/2014/medica-1/antibiotic-prophylaxis-at-time-of-catheterremoval-following-laparoscopic-radical-prostatectomy-a-prospective-randomized-study/pdf

196. Bone, R.C., et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest, 1992. 101: 1644.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1303622

197. Levy, M.M., et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med, 2003. 31: 1250.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12682500

198. Dellinger, R.P., et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. Intensive Care Med, 2013. 39: 165.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23361625

199. Martin, G.S., et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med, 2003. 348: 1546.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12700374

200. Hotchkiss, R.S., et al. The pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med, 2003. 348: 138.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12519925

201. Rosser, C.J., et al. Urinary tract infections in the critically ill patient with a urinary catheter. Am J Surg, 1999. 177: 287.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10326844

202. Brun-Buisson, C., et al. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. Intensive Care Med, 2004. 30: 580.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14997295

203. Tandogdu, Z., et al. Antimicrobial resistance in urosepsis: outcomes from the multinational, multicenter global prevalence of infections in urology (GPIU) study 2003-2013. World J Urol, 2016. 34: 1193.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26658886

204. Wilson, M.L., et al. Principles and procedures for blood cultures; Approved Guideline. Clin Lab Stand Inst, 2007.
https://clsi.org/media/1448/m47a_sample.pdf

205. Howell, M.D., et al. Management of Sepsis and Septic Shock. JAMA, 2017. 317: 847.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28114603

206. Brunkhorst, F.M., et al. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. Intensive Care Med, 2000. 26 Suppl 2: S148.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18470710

207. Angeletti, S., et al. Procalcitonin, MR-Proadrenomedullin, and Cytokines Measurement in Sepsis Diagnosis: Advantages from Test Combination. Dis Markers, 2015. 2015: 951532.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26635427

208. Harbarth, S., et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. Am J Respir Crit Care Med, 2001. 164: 396.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11500339

209. Mikkelsen, M.E., et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. Crit Care Med, 2009. 37: 1670.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19325467

210. Carlet, J., et al. Guideliness for prevention of nosocomial infections in intensive care unit. Arnette Ed Paris 1994: 41. [No abstract available]. 56 UROLOGICAL INFECTIONS - LIMITED UPDATE MARCH 2020

211. Riedl, C.R., et al. Bacterial colonization of ureteral stents. Eur Urol, 1999. 36: 53.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10364656

212. DeGroot-Kosolcharoen, J., et al. Evaluation of a urinary catheter with a preconnected closed drainage bag. Infect Control Hosp Epidemiol, 1988. 9: 72.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3343502

213. Rivers, E., et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med, 2001. 345: 1368.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11794169

214. Mouncey, P.R., et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. N Engl J Med, 2015. 372: 1301.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25776532

215. ARISE Investigators, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. N Engl J Med, 2014. 371: 1496.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25272316

216. ProCESS Investigators, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. N Engl J Med, 2014. 370: 1683.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24635773

217. The PRISM Investigators. Early, Goal-Directed Therapy for Septic Shock - A Patient-Level Meta-Analysis. N Engl J Med, 2017. 376: 2223.
https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1701380

218. Monnet, X., et al. Prediction of fluid responsiveness: an update. Ann Intensive Care, 2016. 6: 111.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27858374

219. Dellinger, R.P., et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med, 2004. 32: 858.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15090974

220. Zhang, N., et al. Are Ureaplasma spp. a cause of nongonococcal urethritis? A systematic review and metaanalysis. PLoS ONE, 2014. 9: e113771.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25463970

221. Horner, P.J., et al. 2016 European guideline on the management of non-gonococcal urethritis. Int J STD AIDS, 2016. 27: 928.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27147267

222. Workowski, K.A., et al. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Cent Dis Contr, 2015. 64: 1.
https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6403a1.htm

223. Bartoletti, R., et al. Management of Urethritis: Is It Still the Time for Empirical Antibiotic Treatments? Eur Urol Focus, 2019. 5: 29.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30318465

224. Jensen, J.S., et al. 2016 European guideline on Mycoplasma genitalium infections. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2016. 30: 1650.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27505296

225. Miller, J.M., et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. Clin Infect Dis, 2018. 67: e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29955859

226. Wagenlehner, F.M.E., et al. The Presentation, Diagnosis, and Treatment of Sexually Transmitted Infections. Dtsch Arztebl Int, 2016. 113: 11.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26931526

227. Sena, A.C., et al. Persistent and recurrent Trichomonas vaginalis infections: Epidemiology, treatment and management considerations. Exp Rev Anti-Infect Ther, 2014. 12: 673.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24555561

228. Shigemura, K., et al. History and epidemiology of antibiotic susceptibilities of Neisseria gonorrhoeae. Curr Drug Targ, 2015. 16: 272.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25410409

229. Hathorn, E., et al. The effectiveness of gentamicin in the treatment of Neisseria gonorrhoeae: A systematic review. Syst Revs, 2014. 3: 104.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25239090

230. Lau, A., et al. The efficacy of azithromycin for the treatment of genital mycoplasma genitalium: A systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis, 2015. 61: 1389.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26240201
UROLOGICAL INFECTIONS - LIMITED UPDATE MARCH 2020 57

231. Manhart, L.E., et al. Efficacy of Antimicrobial Therapy for Mycoplasma genitalium Infections. Clin Infect Dis, 2015. 61: S802.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26602619

232. Paez-Canro, C., et al. Antibiotics for treating urogenital Chlamydia trachomatis infection in men and nonpregnant women. Cochrane Database of Syst Rev, 2019. 2019: CD010871.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30682211

233. Atkinson, L.M., et al. 'The waiting game': are current chlamydia and gonorrhoea near-patient/point-of-care tests acceptable to service users and will they impact on treatment? Int J STD AIDS, 2016. 27: 650.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26092579

234. Harding-Esch, E.M., et al. Impact of deploying multiple point-of-care tests with a sample first' approach on a sexual health clinical care pathway. A service evaluation. Sex Transm Infect, 2017. 93: 424.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28159916

235. Mensforth, S., et al. Auditing the use and assessing the clinical utility of microscopy as a point-of-care test for Neisseria gonorrhoeae in a Sexual Health clinic. Int J STD AIDS, 2018. 29: 157.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28705094

236. Moi, H., et al. Microscopy of Stained Urethral Smear in Male Urethritis; Which Cutoff Should be Used? Sex Transm Infect, 2017. 44: 189.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28178118

237. Sarier, M., et al. Microscopy of Gram-stained urethral smear in the diagnosis of urethritis: Which threshold value should be selected? Andrologia, 2018. 50: e13143.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30238498

238. Falk, L., et al. Time to eradication of Mycoplasma genitalium after antibiotic treatment in men and women. J Antimicro Chemother, 2015. 70: 3134.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26283670

239. Khosropour, C.M., et al. Efficacy of standard therapies against Ureaplasma species and persistence among men with nongonococcal urethritis enrolled in a randomised controlled trial. Sex Transm Infect, 2015. 91: 308.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25616607

240. Kirkcaldy, R.D., et al. Neisseria gonorrhoeae Antimicrobial Susceptibility Surveillance - The Gonococcal Isolate Surveillance Project, 27 Sites, United States, 2014. Morbidity and mortality weekly report. MMWR Surveill Summ, 2016. 65: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27414503

241. Ong, J.J., et al. Should female partners of men with non-gonococcal urethritis, negative for Chlamydia trachomatis and Mycoplasma genitalium, be informed and treated? Clinical outcomes from a partner study of heterosexual men with NGU. Sex Transm Dis, 2017. 44: 126.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28079749

242. Read, T.R.H., et al. Azithromycin 1.5g over 5 days compared to 1g single dose in urethral mycoplasma genitalium: Impact on treatment outcome and resistance. Clin Infect Dis, 2017. 64: 250.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28011607

243. Read, T.R.H., et al. Use of pristinamycin for Macrolide-Resistant mycoplasma genitalium infection. Emerg Infect Dis, 2018. 24: 328.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29350154

244. Salado-Rasmussen, K., et al. Mycoplasma genitalium testing pattern and macrolide resistance: A Danish nationwide retrospective survey. Clin Infect Dis, 2014. 59: 24.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24729494

245. Soda, M., et al. Evaluation of the microbiological efficacy of a single 2-gram dose of extended-release azithromycin by population pharmacokinetics and simulation in Japanese patients with gonococcal urethritis. Antimicrob Agents Chemother, 2018. 62: e01409.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29038284

246. Takahashi, S., et al. Clinical efficacy of a single two Gram dose of azithromycin extended release for male patients with urethritis. Antibiotics, 2014. 3: 109.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27025738

247. Unemo, M., et al. Five-day azithromycin treatment regimen for mycoplasma genitalium infection also effectively eradicates chlamydia trachomatis. Acta Derm-Venereol, 2015. 95: 730.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25823977

248. Yasuda, M., et al. A single 2 g oral dose of extended-release azithromycin for treatment of gonococcal urethritis. J Antimicrob Chemother, 2014. 69: 3116.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24948703

249. Yuan, Z., et al. Randomized controlled clinical trial on the efficacy of fosfomycin trometamol for uncomplicated gonococcal urethritis in men. Clin Microbiol Infect, 2016. 22: 507.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2706413658
UROLOGICAL INFECTIONS - LIMITED UPDATE MARCH 2020

250. Berntsson, M., et al. Viral and bacterial aetiologies of male urethritis: findings of a high prevalence of Epstein- Barr virus. Int J STD AIDS, 2010. 21: 191.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20215624

251. Couldwell, D.L., et al. Ureaplasma urealyticum is significantly associated with non-gonococcal urethritis in heterosexual Sydney men. Int J STD AIDS, 2010. 21: 337.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498103

252. Rietmeijer, C.A., et al. Recalibrating the Gram stain diagnosis of male urethritis in the era of nucleic acid amplification testing. Sex Transm Dis, 2012. 39: 18.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22183839

253. Centers for Disease, C., et al. Recommendations for the laboratory-based detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae--2014. MMWR Recomm Rep, 2014. 63: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24622331

254. Bissessor, M., et al. Macrolide resistance and azithromycin failure in a Mycoplasma genitalium-infected cohort and response of azithromycin failures to alternative antibiotic regimens. Clin Infect Dis, 2015. 60: 1228.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25537875

255. Kirkcaldy, R.D., et al. The efficacy and safety of gentamicin plus azithromycin and gemifloxacin plus azithromycin as treatment of uncomplicated gonorrhea. Clin Infect Dis, 2014. 59: 1083.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25031289

256. Kojima, M., et al. Single-dose treatment of male patients with gonococcal urethritis using 2g spectinomycin: microbiological and clinical evaluations. Int J Antimicrob Agents, 2008. 32: 50.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18539003

257. Lanjouw, E., et al. 2015 European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections. Int J STD AIDS, 2016. 27: 333.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26608577

258. Lau, C.Y., et al. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials. Sex Transm Dis, 2002. 29: 497.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12218839

259. Moran, J.S., et al. Drugs of choice for the treatment of uncomplicated gonococcal infections. Clin Infect Dis, 1995. 20 Suppl 1: S47.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7795109

260. Unemo, M., et al. Antimicrobial resistance in Neisseria gonorrhoeae in the 21st century: past, evolution, and future. Clin Microbiol Rev, 2014. 27: 587.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24982323

261. Alexander, R.B., et al. Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Urology, 1998. 52: 744.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9801092

262. Alexander, R.B., et al. Chronic prostatitis: results of an Internet survey. Urology, 1996. 48: 568.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8886062

263. Zermann, D.H., et al. Neurourological insights into the etiology of genitourinary pain in men. J Urol, 1999. 161: 903.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10022711

264. Perletti, G., et al. Antimicrobial therapy for chronic bacterial prostatitis. Cochrane Database Syst Rev, 2013: CD009071.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23934982

265. Dadashpour. M, et al. Acute Prostatitis After Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy: Comparing Two Different Antibiotic Prophylaxis Regimen. Biomed Pharmacol J, 2016. 9: 593.
http://biomedpharmajournal.org/vol9no2/acute-prostatitis/

266. Schaeffer, A.J., et al. Treatment of chronic bacterial prostatitis with levofloxacin and ciprofloxacin lowers serum prostate specific antigen. J Urol, 2005. 174: 161.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947609

267. Skerk, V., et al. Comparative analysis of azithromycin and ciprofloxacin in the treatment of chronic prostatitis caused by Chlamydia trachomatis. Int J Antimicrob Agents, 2003. 21: 457.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12727080

268. Vickovic, N., et al. Metronidazole 1.5 gram dose for 7 or 14 days in the treatment of patients with chronic prostatitis caused by Trichomonas vaginalis: A randomized study. J Chemother, 2010. 22: 364.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21123162

269. Cai, T., et al. Serenoa repens associated with Urtica dioica (ProstaMEV) and curcumin and quercitin (FlogMEV) extracts are able to improve the efficacy of prulifloxacin in bacterial prostatitis patients: results from a prospective randomised study. Int J Antimicrob Agents, 2009. 33: 549.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19181486
UROLOGICAL INFECTIONS - LIMITED UPDATE MARCH 2020 59

270. Aliaev Iu, G., et al. [Wardenafil in combined treatment of patients with chronic bacterial prostatitis]. Urologiia, 2008: 52.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19256057

271. Lipsky, B.A., et al. Treatment of bacterial prostatitis. Clin Infect Dis, 2010. 50: 1641.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20459324

272. Wise, G.J., et al. Atypical infections of the prostate. Curr Prostate Reps, 2008. 6: 86.
https://link.springer.com/article/10.1007/s11918-008-0014-2

273. Turner, J.A., et al. Validity and responsiveness of the national institutes of health chronic prostatitis symptom index. J Urol, 2003. 169: 580.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12544311

274. Zegarra Montes, L.Z., et al. Semen and urine culture in the diagnosis of chronic bacterial prostatitis. Int Braz J Urol, 2008. 34: 30.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18341719

275. Budia, A., et al. Value of semen culture in the diagnosis of chronic bacterial prostatitis: a simplified method. Scand J Urol Nephrol, 2006. 40: 326.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16916775

276. Skerk, V., et al. The role of unusual pathogens in prostatitis syndrome. Int J Antimicrob Agents, 2004. 24 Suppl 1: S53.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15364308

277. Schneider, H., et al. The 2001 Giessen Cohort Study on patients with prostatitis syndrome--an evaluation of inflammatory status and search for microorganisms 10 years after a first analysis. Andrologia, 2003. 35: 258.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14535851

278. Naber, K.G., et al., Prostatitits, epididymitis and orchitis, In: Infectious diseases, D. Armstrong & J. Cohen, Editors. 1999, Mosby: London.

279. Badalyan, R.R., et al. Chlamydial and ureaplasmal infections in patients with nonbacterial chronic prostatitis. Andrologia, 2003. 35: 263.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14535852

280. Berger, R.E., Epididymitis., In: Sexually transmitted diseases, K.K. Holmes, P.-A. Mardh, P.F. Sparling & P.J. Wiesner, Editors. 1984, McGraw-Hill: New York.

281. Robinson, A.J., et al. Acute epididymitis: why patient and consort must be investigated. Br J Urol, 1990. 66: 642.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2265337

282. Schaeffer, A.J. Prostatitis: US perspective. Int J Antimicrob Agents, 1999. 11: 205.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10394972

283. Krieger, J.N., et al. NIH consensus definition and classification of prostatitis. Jama, 1999. 282: 236.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10422990

284. Workshop Committee of the national institute of diabetes and digestive and kidney diease (NIDDK), Chronic prostatitis workshop. 1995: Bethesda, Maryland.

285. Krieger, J.N., et al. Chronic pelvic pains represent the most prominent urogenital symptoms of "chronic prostatitis". Urology, 1996. 48: 715.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911515

286. Nickel, J.C. Effective office management of chronic prostatitis. Urol Clin North Am, 1998. 25: 677.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10026774

287. Etienne, M., et al. Performance of the urine leukocyte esterase and nitrite dipstick test for the diagnosis of acute prostatitis. Clin Infect Dis, 2008. 46: 951.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18288905

288. Meares, E.M., et al. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. Invest Urol, 1968. 5: 492.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4870505

289. Nickel, J.C., et al. How does the pre-massage and post-massage 2-glass test compare to the Meares-Stamey 4-glass test in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome? J Urol, 2006. 176: 119.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16753385

290. Doble, A., et al. Ultrasonographic findings in prostatitis. Urol Clin North Am, 1989. 16: 763.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2683305

291. Papp, J.R., et al. Recommendations for the Laboratory-Based Detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae — 2014. MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports / Centers for Disease Control, 2014. 63: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24622331

292. Polascik, T.J., et al. Prostate specific antigen: a decade of discovery--what we have learned and where we are going. J Urol, 1999. 162: 293.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1041102560
UROLOGICAL INFECTIONS - LIMITED UPDATE MARCH 2020

293. Wagenlehner, F.M., et al. Bacterial prostatitis. World J Urol, 2013. 31: 711.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23519458

294. Gill, B.C., et al. Bacterial prostatitis. Curr Opin Infect Dis, 2016. 29: 86.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26555038

295. Wagenlehner, F.M., et al. Prostatitis: the role of antibiotic treatment. World J Urol, 2003. 21: 105.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12687400

296. Krieger, J.N. Recurrent lower urinary tract infections in men. J New Rem Clin, 1998. 47: 4. [No abstract available].

297. Litwin, M.S., et al. The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. J Urol, 1999. 162: 369.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10411041

298. Schaeffer, A.J., et al. Summary consensus statement: diagnosis and management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Eur Urol 2003. 43: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12521576

299. Bjerklund Johansen, T.E., et al. The role of antibiotics in the treatment of chronic prostatitis: a consensus statement. Eur Urol, 1998. 34: 457.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9831786

300. Cai, T., et al. Clinical and microbiological efficacy of prulifloxacin for the treatment of chronic bacterial prostatitis due to Chlamydia trachomatis infection: results from a prospective, randomized and open-label study. Methods Find Exp Clin Pharmacol, 2010. 32: 39.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20383345

301. Smelov, V., et al. Chlamydia trachomatis survival in the presence of two fluoroquinolones (lomefloxacin versus levofloxacin) in patients with chronic prostatitis syndrome. Andrologia, 2005. 37: 61.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16026425

302. Ohkawa, M., et al. Antimicrobial treatment for chronic prostatitis as a means of defining the role of Ureaplasma urealyticum. Urol Int, 1993. 51: 129.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8249222

303. Jimenez-Cruz, J.F., et al. Treatment of chronic prostatitis: intraprostatic antibiotic injections under echography control. J Urol, 1988. 139: 967.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3283385

304. Mayersak, J.S. Transrectal ultrasonography directed intraprostatic injection of gentamycin-xylocaine in the management of the benign painful prostate syndrome. A report of a 5 year clinical study of 75 patients. Int Surg, 1998. 83: 347.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10096759

305. Hua, L.X., et al. [The diagnosis and treatment of acute prostatitis: report of 35 cases]. Zhonghua Nan Ke Xue, 2005. 11: 897.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16398358

306. Yoon, B.I., et al. Acute bacterial prostatitis: how to prevent and manage chronic infection? J Infect Chemother, 2012. 18: 444.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22215226

307. Ludwig, M., et al. Diagnosis and therapeutic management of 18 patients with prostatic abscess. Urology, 1999. 53: 340.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9933051

308. Chou, Y.H., et al. Prostatic abscess: transrectal color Doppler ultrasonic diagnosis and minimally invasive therapeutic management. Ultrasound Med Biol, 2004. 30: 719.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15219951

309. Çek, M., et al. Acute and Chronic Epididymitis in EAU-EBU Update Series. Eur Urol Suppl 2017. 16: 124.
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569905617300568

310. Harnisch, J.P., et al. Aetiology of acute epididymitis. Lancet, 1977. 1: 819.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/67333

311. Street, E., et al. The 2016 European guideline on the management of epididymo-orchitis. Int J STD AIDS, 2016. 28: 744.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28632112

312. Abbara, A., et al. Etiology and management of genitourinary tuberculosis. Nat Rev Urol, 2011. 8: 678.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22157940

313. Street, E., et al. BASHH 2010 United Kingdom national guideline for the management of epididymo-orchitis. Int J STD AIDS, 2011. 22: 361.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21729951

314. Centers for Disease Control and Prevention. 2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines - Epididymitis. 2015.
https://www.cdc.gov/std/tg2015/default.htm
UROLOGICAL INFECTIONS - LIMITED UPDATE MARCH 2020 61

315. Banyra, O., et al. Acute epididymo-orchitis: staging and treatment. Cent Eur J Urol, 2012. 65: 139.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24578950

316. Haddadeen, C., et al. Comparative regional audit of urology and genito-urinary departments in the management of acute epididymo-orchitis. HIV Med, 2010. 11: 45.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/70186144

317. Nicholson, A., et al. Management of epididymo-orchitis in primary care: Results from a large UK primary care database. Brit J General Pract, 2010. 60: e407.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20883615

318. Pilatz, A., et al. Impact of bacterial epididymitis on semen quality after antibiotic treatment. J Urol, 2012. 1): e443.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/70720788

319. Pilatz, A., et al. Acute Epididymitis Revisited: Impact of Molecular Diagnostics on Etiology and Contemporary Guideline Recommendations. Eur Urol, 2015. 68: 428.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25542628

320. Andersen, B., et al. Impact of intensified testing for urogenital Chlamydia trachomatis infections: a randomised study with 9-year follow-up. Sex Transm Infect, 2011. 87: 156.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21097811

321. Eickhoff, J.H., et al. A double-blind, randomized, controlled multicentre study to compare the efficacy of ciprofloxacin with pivampicillin as oral therapy for epididymitis in men over 40 years of age. BJU Int, 1999. 84: 827.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10532980

322. Chennamsetty, A., et al. Contemporary diagnosis and management of Fournier's gangrene. Ther Adv Urol, 2015. 7: 203.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26445600

323. Eke, N. Fournier's gangrene: a review of 1726 cases. Br J Surg, 2000. 87: 718.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10848848

324. Subrahmanyam, U., et al. Honey dressing beneficial in treatment of fournier's gangrene. Indian J Surg, 2004. 66: 75.
https://pdfs.semanticscholar.org/ce8f/3708e4096a4d61dc74cd5089245c1d26558d.pdf

325. Jallali, N., et al. Hyperbaric oxygen as adjuvant therapy in the management of necrotizing fasciitis. Am J Sur, 2005. 189: 462.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15820462

326. Karian, L.S., et al. Reconstruction of Defects After Fournier Gangrene: A Systematic Review. Eplasty, 2015. 15: e18.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26171090

327. Furr, J., et al. Contemporary Trends in the Inpatient Management of Fournier's Gangrene: Predictors of Length of Stay and Mortality Based on Population-based Sample. Urology, 2017. 102: 79.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27693572

328. Kim, S.Y., et al. A Contemporary Analysis of Fournier Gangrene Using the National Surgical Quality Improvement Program. Urology, 2015.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25770725

329. Sorensen, M.D., et al. Fournier's Gangrene: Epidemiology and Outcomes in the General US Population. Urol Int, 2016. 97: 249.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27172977

330. Roghmann, F., et al. Is there a need for the Fournier's gangrene severity index? Comparison of scoring systems for outcome prediction in patients with Fournier's gangrene. BJU Int, 2012. 110: 1359.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22494217

331. Lauerman, M., et al. Less is More? Antibiotic duration and outcomes in fournier's gangrene. J Trauma Acute Care Surg, 2017. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28538648

332. Li, C., et al. Hyperbaric oxygen therapy as an adjuvant therapy for comprehensive treatment of Fournier's gangrene. Urol Int, 2015. 94: 453. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25677386

333. Stevens, D.L., et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. Clin Infect Dis, 2014. 59: 147. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24947530

334. European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare-associated infections in intensive care units - Annual Epidemiological Report for 2016. https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/healthcare-associated-infections-intensive-care-units-annualepidemiological-062
UROLOGICAL INFECTIONS - LIMITED UPDATE MARCH 2020

335. CDC. Procedure-associated Module 9: Surgical Site Infection (SSI) Event. 2017. https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/9pscssicurrent.pdf

336. Tanner, J., et al. Surgical hand antisepsis to reduce surgical site infection. Cochrane Database Syst Rev, 2016: CD004288. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26799160

337. Webster, J., et al. Preoperative bathing or showering with skin antiseptics to prevent surgical site infection. Cochrane Database Syst Rev, 2015: CD004985. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25927093

338. Tanner, J., et al. Preoperative hair removal to reduce surgical site infection. Cochrane Database Syst Rev, 2011: CD004122. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22071812

339. Arnold, A., et al. Preoperative Mechanical Bowel Preparation for Abdominal, Laparoscopic, and Vaginal Surgery: A Systematic Review. J Minim Invasive Gynecol, 2015. 22: 737. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25881881

340. Guenaga, K.F., et al. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. Cochrane Database Syst Rev, 2011: CD001544. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21901677

341. Dumville, J.C., et al. Preoperative skin antiseptics for preventing surgical wound infections after clean surgery. Cochrane Database Syst Rev, 2015: CD003949. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25897764

342. Webster, J., et al. Use of plastic adhesive drapes during surgery for preventing surgical site infection. Cochrane Database Syst Rev, 2015: CD006353. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25901509

343. Bonkat, G., et al. Non-molecular Methods to Detect Bacteriuria Prior to Urological Interventions: A Diagnostic Accuracy Systematic Review. Eur Urol Focus, 2017. 3: 535. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29627196

344. ECDC. Systematic review and evidence-based guidance on perioperative antibiotic prophylaxis. 2013. https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/Perioperative%20

345. antibiotic%20prophylaxis%20-%20June%202013.pdf 345. Antibacterial prophylaxis in surgery: 2 - Urogenital, obstetric and gynaecological surgery. Drug Therapeut Bull, 2004. 42: 9. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15067952

346. Foon, R., et al. Prophylactic antibiotics to reduce the risk of urinary tract infections after urodynamic studies [Systematic Review]. Cochrane Database of Syst Rev, 2012. 10: 10. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23076941

347. Gurbuz, C., et al. Are prophylactic antibiotics necessary for urodynamic study? Kaohsiung J Med Sci, 2013. 29: 325. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20377490

348. Hirakauva Ey, et al.Incidence of urinary infection in women after urodynamic study (UDS). Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysf, 2011. 22. [No abstract availanle].

349. Carey, M.M., et al. Should We Use Antibiotic Prophylaxis for Flexible Cystoscopy? A Systematic Review and Meta-Analysis. Urol Int, 2015. 95: 249. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26138144

350. Garcia-Perdomo, H.A., et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis in patients undergoing cystoscopy: A randomized clinical trial. World J Urol, 2013. 31: 1433. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23412704

351. Lu, Y., et al. Antibiotic prophylaxis for shock wave lithotripsy in patients with sterile urine before treatment may be unnecessary: A systematic review and meta-analysis. J Urol, 2012. 188: 441. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/52059642

352. Mrkobrada, M., et al. CUA Guidelines on antibiotic prophylaxis for urologic procedures. Can Urol Assoc J, 2015. 9: 13. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25737749

353. Hsieh, C.H., et al. The Effectiveness of Prophylactic Antibiotics with Oral Levofloxacin against Post-Shock Wave Lithotripsy Infectious Complications: A Randomized Controlled Trial. Surg Infect, 2016. 17: 346. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26910613

354. Liker, Y., et al. The role of antibiotics in patients with increased risk of infection during extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) treatment. Marmara Med J, 1996. 9: 174. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26377368
UROLOGICAL INFECTIONS - LIMITED UPDATE MARCH 2020 63

355. Bootsma, A.M.J., et al. Antibiotic Prophylaxis in Urologic Procedures: A Systematic Review. Eur Urol, 2008. 54: 1270. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/50098356

356. Dahm, P., et al. Evidence-based Urology. BMJ Books London, 2010: 50.

357. Lo, C.W., et al. Effectiveness of Prophylactic Antibiotics against Post-Ureteroscopic Lithotripsy Infections: Systematic Review and Meta-Analysis. Surg Infect, 2015. 16: 415. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26207401

358. Seyrek, M., et al. Perioperative prophylaxis for percutaneous nephrolithotomy: Randomized study concerning the drug and dosage. J Endourol, 2012. 26: 1431. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22612061

359. Tuzel, E., et al. Prospective comparative study of two protocols of antibiotic prophylaxis in percutaneous nephrolithotomy. J Endourol, 2013. 27: 172. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22908891

360. Tekdogan, U., et al. The efficiency of prophylactic antibiotic treatment in patients without risk factor who underwent transrectal. Turk Uroloji Dergisi, 2006. 32: 261. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/289651865

361. Wang, H., et al. [Investigation of infection risk and the value of antibiotic prophylaxis during transrectal biopsy of the prostate by endotoxin determination]. Zhonghua Nan Ke Xue, 2004. 10: 496. [No abstract available].

362. Lindert, K.A., et al. Bacteremia and bacteriuria after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. J Urol, 2000. 164: 76. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10840428

363. Abughosh, Z., et al. A prospective randomized trial of povidone-iodine prophylactic cleansing of the rectum before transrectal ultrasound guided prostate biopsy. J Urol, 2013. 189: 1326.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23041343

364. Ghafoori, M., et al. Decrease in infection rate following use of povidone-iodine during transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a double blind randomized clinical trial. Iranian J Radiol, 2012. 9: 67.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23329966

365. Kanjanawongdeengam, P., et al. (2009) Reduction in bacteremia rates after rectum sterilization before transrectal, ultrasound-guided prostate biopsy: a randomized controlled trial. Chotmaihet thangphaet [J Med Ass Thailand] 92, 1621.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20043564

366. Melekos, M.D. Efficacy of prophylactic antimicrobial regimens in preventing infectious complications after transrectal biopsy of the prostate. Int Urol Nephrol, 1990. 22: 257.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2210982

367. Sharpe, J.R., et al. Urinary tract infection after transrectal needle biopsy of the prostate. J Urol, 1982. 127: 255.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7062377

368. Brown, R.W., et al. (1981) Bacteremia and bacteriuria after transrectal prostatic biopsy. Urology 18, 145.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7269016

369. Taher, Y., et al. MP48-11 Prospective randomized controlled study to assess the effect of perineal region cleansing with povidone iodine before transrectal needle biopsy of the prostate on infectious complications. J Urol, 2015. 193: e598
https://www.auajournals.org/doi/full/10.1016/j.juro.2015.02.1685

370. Yu, L., et al. Impact of insertion timing of iodophor cotton ball on the control of infection complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. Nat Med J China, 2014. 94: 609.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24762693

371. Bonkat, G., et al. EAU Guidelines on Urological Infection. In: EAU Guidelines, edition presented at the annual EAU Congress Copenhagen. In: EAU Guidelines, edition presented at the annual EAU Congress Copenhagen 2018. ISBN 978-94-92671-01-1.

372. Cerruto, M.A., et al. Transrectal versus transperineal 14-core prostate biopsy in detection of prostate cancer: a comparative evaluation at the same institution. Arch Ital Urol Androl, 2014. 86: 284.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25641452

373. Chae, Y., et al. The Comparison between Transperineal and Transrectal Ultrasound-Guided Prostate Needle Biopsy. Korean J Urol, 2009. 50: 119.
https://synapse.koreamed.org/search.php?where=aview&id=10.4111/kju.2009.50.2.119&code=0020KJU&vmod

374. e=PUBREADER 374. Guo, L.H., et al. Comparison between Ultrasound Guided Transperineal and Transrectal Prostate Biopsy: A Prospective, Randomized, and Controlled Trial. Sci Rep, 2015. 5: 16089.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4630643/64
UROLOGICAL INFECTIONS - LIMITED UPDATE MARCH 2020

375. Hara, R., et al. Prostatic biopsy at Kawasaki Medical School: A prospective study of the results of transperineal biopsy over the past 13 years and the results of systematic 12-site biopsy using the transperineal and transrectal methods. Nishinihon J Urol, 2006. 68: 403.
https://www.researchgate.net/publication/289682762_Prostatic_biopsy_at_Kawasaki_Medical_School_A_

376. prospective_study_of_the_results_of_transperineal_biopsy_over_the_past_13_years_and_the_results_of_ systematic_12-site_ biopsy_using_the_transperineal_and_t

377. Singh, S., et al. Comparison of infective complications in transperineal versus transrectal ultrasound guided prostatic biopsy in patients suspected to have prostate cancer. Indian J Urol, 2017. 33. [No abstract available]. 377. Udeh, E.I., et al. Transperineal versus transrectal prostate biopsy: our findings in a tertiary health institution. Nigerian J Clin Pract, 2015. 18: 110.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25511354

378. Wegelin, O., et al. Complications and Adverse Events of Three Magnetic Resonance Imaging-based Target Biopsy Techniques in the Diagnosis of Prostate Cancer Among Men with Prior Negative Biopsies: Results from the FUTURE Trial, a Multicentre Randomised Controlled Trial. Eur Urol Oncol, 2019.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31519516

379. Yang, L., et al. Clinical significance of antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. Zhonghua wai ke za zhi [Chin J Surg], 2001. 39: 940.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16201177

380. Aron, M., et al. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: A randomized controlled study. BJU Int, 2000. 85: 682.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10759665

381. Isen, K., et al. Isen, K., et al. Antibiotic prophylaxis for transrectal biopsy of the prostate: A prospective randomized study of the prophylactic use of single dose oral fluoroquinolone versus trimethoprimsulfamethoxazole. Int Urol Nephrol, 1999. 31: 491.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10668944

382. Kapoor, D.A., et al. Single-dose oral ciprofloxacin versus placebo for prophylaxis during transrectal prostate biopsy. Urology, 1998. 52: 552.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9763070

383. Meyer, W.H., et al. Transrectal prostatic biopsy: The incidence of fever and sepsis after treatment with antibiotics. Aktuelle Urol, 1987. 18: 22. [No abstract available].

384. Thompson, P.M., et al. The problem of infection after prostatic biopsy: The case for the transperineal approach. British J Urol, 1982. 54: 736.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7150932

385. Ruebush, I.T.K., et al. A double-blind study of trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in patients having transrectal needle biopsy of the prostate. J Urol, 1979. 122: 492.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/384025

386. Pilatz, A., et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of infectious complications following prostate biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis. J Urol, 2020. [In press].
https://abdn.pure.elsevier.com/en/publications/antibiotic-prophylaxis-for-the-prevention-of-infectious-complicat

387. Carignan, A., et al. Effectiveness of fosfomycin tromethamine prophylaxis in preventing infection following transrectal ultrasound-guided prostate needle biopsy: Results from a large Canadian cohort. J Glob Antimicrob Resist, 2019. 17: 112.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30553114

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К КЛИНИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

1. Skolarikos, A., et al. Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU guidelines. Eur Urol, 2015. 67: 750.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25454613

2. Turk, C., et al. EAU Guidelines on Diagnosis and Conservative Management of Urolithiasis. Eur Urol, 2016. 69: 468.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26318710

3. Turk, C., et al. EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis. Eur Urol, 2016. 69: 475.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26344917

4. Guyatt, G.H., et al. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? BMJ, 2008. 336: 995.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456631

5. Guyatt, G.H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. Bmj, 2008. 336: 924.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948

6. Phillips, B., et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009.
https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/

7. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336: 1049.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467413

8. Trinchieri A, et al., Epidemiology, In: Stone Disease, edited by Segura J, Conort P, Khoury S, Paris, France, Editions 21, 2003, UROLITHIASIS - LIMITED UPDATE MARCH 2020 59

9. Stamatelou, K.K., et al. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. Kidney Int, 2003. 63: 1817.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12675858

10. Hesse, A., et al. Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs. 2000. Eur Urol, 2003. 44: 709.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14644124

11. Sanchez-Martin, F.M., et al. [Incidence and prevalence of published studies about urolithiasis in Spain. A review]. Actas Urol Esp, 2007. 31: 511.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17711170

12. Zhe, M., et al. Nephrolithiasis as a risk factor of chronic kidney disease: a meta-analysis of cohort studies with 4,770,691 participants. Urolithiasis, 2017. 45: 441.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27837248

13. Wang, L., et al. Association Study of Reported Significant Loci at 5q35.3, 7p14.3, 13q14.1 and 16p12.3 with Urolithiasis in Chinese Han Ethnicity. Sci Rep, 2017. 7: 45766.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28361944

14. Strohmaier, W.L. Course of calcium stone disease without treatment. What can we expect? Eur Urol, 2000. 37: 339.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10720863

15. Keoghane, S., et al. The natural history of untreated renal tract calculi. BJU Int, 2010. 105: 1627.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20438563

16. Straub, M., et al. Diagnosis and metaphylaxis of stone disease. Consensus concept of the National Working Committee on Stone Disease for the upcoming German Urolithiasis Guideline. World J Urol, 2005. 23: 309.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16315051

17. Pawar, A.S., et al. Incidence and characteristics of kidney stones in patients with horseshoe kidney: A systematic review and meta-analysis. Urol Ann, 2018. 10: 87.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29416282

18. Dissayabutra, T., et al. Urinary stone risk factors in the descendants of patients with kidney stone disease. Pediatr Nephrol, 2018. 33: 1173.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29594505

19. Hu, H., et al. Association between Circulating Vitamin D Level and Urolithiasis: A Systematic Review and Meta- Analysis. Nutrients, 2017. 9.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28335477

20. Geraghty, R.M., et al. Worldwide Impact of Warmer Seasons on the Incidence of Renal Colic and Kidney Stone Disease: Evidence from a Systematic Review of Literature. J Endourol, 2017. 31: 729.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28338351

21. Guo, Z.L., et al. Association between cadmium exposure and urolithiasis risk: A systematic review and metaanalysis. Medicine (Baltimore), 2018. 97: e9460.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29505519

22. Hesse, A.T., Tiselius H-G,. Siener R., et al. (Eds.), Urinary Stones, Diagnosis, Treatment and Prevention of Recurrence. 3rd edition. 2009, Basel.
https://www.karger.com/Article/Pdf/232951

23. Basiri, A., et al. Familial relations and recurrence pattern in nephrolithiasis: new words about old subjects. Urol J, 2010. 7: 81.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20535692

24. Goldfarb, D.S., et al. A twin study of genetic and dietary influences on nephrolithiasis: a report from the Vietnam Era Twin (VET) Registry. Kidney Int, 2005. 67: 1053.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15698445

25. Asplin, J.R., et al. Hyperoxaluria in kidney stone formers treated with modern bariatric surgery. J Urol, 2007. 177: 565.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17222634

26. Gonzalez, R.D., et al. Kidney stone risk following modern bariatric surgery. Curr Urol Rep, 2014. 15: 401.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24658828

27. Rendina, D., et al. Metabolic syndrome and nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis of the scientific evidence. J Nephrol, 2014. 27: 371.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24696310

28. Dell'Orto, V.G., et al. Metabolic disturbances and renal stone promotion on treatment with topiramate: a systematic review. Br J Clin Pharmacol, 2014. 77: 958.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24219102

29. Mufti, U.B., et al. Nephrolithiasis in autosomal dominant polycystic kidney disease. J Endourol, 2010. 24: 1557. 60 UROLITHIASIS - LIMITED UPDATE MARCH 2020
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818989

30. Chen, Y., et al. Current trend and risk factors for kidney stones in persons with spinal cord injury: a longitudinal study. Spinal Cord, 2000. 38: 346.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10889563

31. Hara, A., et al. Incidence of nephrolithiasis in relation to environmental exposure to lead and cadmium in a population study. Environ Res, 2016. 145: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26613344

32. Leusmann, D.B., et al. Results of 5,035 stone analyses: a contribution to epidemiology of urinary stone disease. Scand J Urol Nephrol, 1990. 24: 205.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2237297

33. Leusmann, D.B. Whewellite, weddellite and company: where do all the strange names originate? BJU Int, 2000. 86: 411.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10971263

34. Kim, S.C., et al. Cystine calculi: correlation of CT-visible structure, CT number, and stone morphology with fragmentation by shock wave lithotripsy. Urol Res, 2007. 35: 319.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17965956

35. Wimpissinger, F., et al. The silence of the stones: asymptomatic ureteral calculi. J Urol, 2007. 178: 1341.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17706721

36. Ray, A.A., et al. Limitations to ultrasound in the detection and measurement of urinary tract calculi. Urology, 2010. 76: 295.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20206970

37. Smith-Bindman, R., et al. Ultrasonography versus computed tomography for suspected nephrolithiasis. N Engl J Med, 2014. 371: 1100.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25229916

38. Heidenreich, A., et al. Modern approach of diagnosis and management of acute flank pain: review of all imaging modalities. Eur Urol, 2002. 41: 351.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074804

39. Kennish, S.J., et al. Is the KUB radiograph redundant for investigating acute ureteric colic in the non-contrast enhanced computed tomography era? Clin Radiol, 2008. 63: 1131.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18774360

40. Worster, A., et al. The accuracy of noncontrast helical computed tomography versus intravenous pyelography in the diagnosis of suspected acute urolithiasis: a meta-analysis. Ann Emerg Med, 2002. 40: 280.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12192351

41. Wu, D.S., et al. Indinavir urolithiasis. Curr Opin Urol, 2000. 10: 557.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11148725

42. El-Nahas, A.R., et al. A prospective multivariate analysis of factors predicting stone disintegration by extracorporeal shock wave lithotripsy: the value of high-resolution noncontrast computed tomography. Eur Urol, 2007. 51: 1688.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17161522

43. Patel, T., et al. Skin to stone distance is an independent predictor of stone-free status following shockwave lithotripsy. J Endourol, 2009. 23: 1383.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19694526

44. Zarse, C.A., et al. CT visible internal stone structure, but not Hounsfield unit value, of calcium oxalate monohydrate (COM) calculi predicts lithotripsy fragility in vitro. Urol Res, 2007. 35: 201.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17565491

45. Kluner, C., et al. Does ultra-low-dose CT with a radiation dose equivalent to that of KUB suffice to detect renal and ureteral calculi? J Comput Assist Tomogr, 2006. 30: 44.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16365571

46. Caoili, E.M., et al. Urinary tract abnormalities: initial experience with multi-detector row CT urography. Radiology, 2002. 222: 353.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11818599

47. Van Der Molen, A.J., et al. CT urography: definition, indications and techniques. A guideline for clinical practice. Eur Radiol, 2008. 18: 4.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17973110

48. Thomson, J.M., et al. Computed tomography versus intravenous urography in diagnosis of acute flank pain from urolithiasis: a randomized study comparing imaging costs and radiation dose. Australas Radiol, 2001. 45: 291.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11531751

49. Smith-Bindman, R., et al. Computed Tomography Radiation Dose in Patients With Suspected Urolithiasis. JAMA Intern Med, 2015. 175: 1413. UROLITHIASIS - LIMITED UPDATE MARCH 2020 61
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26121191

50. Rodger, F., et al. Diagnostic Accuracy of Low and Ultra-Low Dose CT for Identification of Urinary Tract Stones: A Systematic Review. Urol Int, 2018. 100: 375.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29649823

51. Xiang, H., et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of low-dose computed tomography of the kidneys, ureters and bladder for urolithiasis. J Med Imaging Radiat Oncol, 2017. 61: 582.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28139077

52. Poletti, P.A., et al. Low-dose versus standard-dose CT protocol in patients with clinically suspected renal colic. AJR Am J Roentgenol, 2007. 188: 927.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17377025

53. Zheng, X., et al. Dual-energy computed tomography for characterizing urinary calcified calculi and uric acid calculi: A meta-analysis. Eur J Radiol, 2016. 85: 1843.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27666626

54. Niemann, T., et al. Diagnostic performance of low-dose CT for the detection of urolithiasis: a meta-analysis. AJR Am J Roentgenol, 2008. 191: 396.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18647908

55. Rob, S., et al. Ultra-low-dose, low-dose, and standard-dose CT of the kidney, ureters, and bladder: is there a difference? Results from a systematic review of the literature. Clin Radiol, 2017. 72: 11.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27810168

56. El-Wahab, O.A., et al. Multislice computed tomography vs. intravenous urography for planning supine percutaneous nephrolithotomy: A randomised clinical trial. Arab J Urol, 2014. 12: 162.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26019942

57. Thiruchelvam, N., et al. Planning percutaneous nephrolithotomy using multidetector computed tomography urography, multiplanar reconstruction and three-dimensional reformatting. BJU Int, 2005. 95: 1280.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15892817

58. Mandel, N., et al. Conversion of calcium oxalate to calcium phosphate with recurrent stone episodes. J Urol, 2003. 169: 2026.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771710

59. Kourambas, J., et al. Role of stone analysis in metabolic evaluation and medical treatment of nephrolithiasis. J Endourol, 2001. 15: 181.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11325090

60. Hesse, A., et al. Quality control in urinary stone analysis: results of 44 ring trials (1980-2001). Clin Chem Lab Med, 2005. 43: 298.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15843235

61. Sutor, D.J., et al. Identification standards for human urinary calculus components, using crystallographic methods. Br J Urol, 1968. 40: 22.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5642759

62. Abdel-Halim, R.E., et al. A review of urinary stone analysis techniques. Saudi Med J, 2006. 27: 1462.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17013464

63. Gilad, R., et al. Interpreting the results of chemical stone analysis in the era of modern stone analysis techniques. J Nephrol, 2017. 30: 135.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26956131

64. Bonkat, G., et al., EAU Guidelines on Urological Infections, in EAU Guidelines, Edn. published as the 35th EAU Annual Meeting, Amsterdam, E.A.o.U.G. Office, Editor. 2020, European Association of Urology Guidelines Office: Arnhem, The Netherlands.

65. Somani, B.K., et al. Review on diagnosis and management of urolithiasis in pregnancy: an ESUT practical guide for urologists. World J Urol, 2017. 35: 1637.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28424869

66. Asrat, T., et al. Ultrasonographic detection of ureteral jets in normal pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 1998. 178: 1194.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9662301

67. Swartz, M.A., et al. Admission for nephrolithiasis in pregnancy and risk of adverse birth outcomes. Obstet Gynecol, 2007. 109: 1099.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470589

68. Patel, S.J., et al. Imaging the pregnant patient for nonobstetric conditions: algorithms and radiation dose considerations. Radiographics, 2007. 27: 1705.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18025513

69. Roy, C., et al. Assessment of painful ureterohydronephrosis during pregnancy by MR urography. Eur Radiol, 1996. 6: 334. 62 UROLITHIASIS - LIMITED UPDATE MARCH 2020
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8798002

70. Juan, Y.S., et al. Management of symptomatic urolithiasis during pregnancy. Kaohsiung J Med Sci, 2007. 23: 241.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17525006

71. Masselli, G., et al. Stone disease in pregnancy: imaging-guided therapy. Insights Imaging, 2014. 5: 691.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25249333

72. Safety Guidelines for Magnetic Resonance Imaging Equipment in Clinical Use, MHRA, Editor. 2015, MHRA.
http://www.ismrm.org/smrt/files/con2033065.pdf

73. ACOG Committee Opinion No. 723: Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy and Lactation. Obstet Gynecol, 2017. 130: e210.
https://www.acog.org/-/media/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric-Practice/co723.pdf?dmc=1&ts=20

74. 171118T0801492910 74. AIUM-ACR-ACOG-SMFM-SRU Practice parameter for the performance of obstetric ultrasound examinations 2013, Examinations, 2013, AIUM.
http://www.aium.org/resources/guidelines/obstetric.pdf

75. F.D.A., Avoid Fetal "Keepsake" Images, Heartbeat Monitors. 2014.
https://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm095508.htm

76. Sharp, C., et al., Diagnostic Medical Exposures: Advice on Exposure to Ionising Radiation during Pregnancy. 1998, Chilton, Didcot, Oxon, OX11 0RQ.
https://inis.iaea.org/search/search.aspx?orig_q=RN:31046372

77. Kanal, E., et al. ACR guidance document for safe MR practices: 2007. AJR Am J Roentgenol, 2007. 188: 1447.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17515363

78. White, W.M., et al. Predictive value of current imaging modalities for the detection of urolithiasis during pregnancy: a multicenter, longitudinal study. J Urol, 2013. 189: 931.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23017526

79. Sternberg, K., et al. Pediatric stone disease: an evolving experience. J Urol, 2005. 174: 1711.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16148688

80. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103. Ann ICRP, 2007. 37: 2.
http://www.icrp.org/publication.asp?id=ICRP%20Publication%20103

81. Passerotti, C., et al. Ultrasound versus computerized tomography for evaluating urolithiasis. J Urol, 2009. 182: 1829.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19692054

82. Tasian, G.E., et al. Evaluation and medical management of kidney stones in children. J Urol, 2014. 192: 1329.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24960469

83. Palmer, L.S. Pediatric urologic imaging. Urol Clin North Am, 2006. 33: 409.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16829274

84. Riccabona, M., et al. Imaging recommendations in paediatric uroradiology. Minutes of the ESPR uroradiology task force session on childhood obstructive uropathy, high-grade fetal hydronephrosis, childhood haematuria, and urolithiasis in childhood. ESPR Annual Congress, Edinburgh, UK, June 2008. Pediatr Radiol, 2009. 39: 891.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19565235

85. Darge, K., et al. [Modern ultrasound technologies and their application in pediatric urinary tract imaging]. Radiologe, 2005. 45: 1101.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16086170

86. Pepe, P., et al. Functional evaluation of the urinary tract by color-Doppler ultrasonography (CDU) in 100 patients with renal colic. Eur J Radiol, 2005. 53: 131.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15607864

87. Oner, S., et al. Comparison of spiral CT and US in the evaluation of pediatric urolithiasis. Jbr-btr, 2004. 87: 219.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15587558

88. Palmer, J.S., et al. Diagnosis of pediatric urolithiasis: role of ultrasound and computerized tomography. J Urol, 2005. 174: 1413.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145452

89. Riccabona, M., et al. Conventional imaging in paediatric uroradiology. Eur J Radiol, 2002. 43: 100.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12127207

90. Chateil, J.F., et al. [Practical measurement of radiation dose in pediatric radiology: use of the dose surface product in digital fluoroscopy and for neonatal chest radiographs]. J Radiol, 2004. 85: 619.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15205653

91. Stratton, K.L., et al. Implications of ionizing radiation in the pediatric urology patient. J Urol, 2010. 183: 2137.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20399463
UROLITHIASIS - LIMITED UPDATE MARCH 2020 63

92. Tamm, E.P., et al. Evaluation of the patient with flank pain and possible ureteral calculus. Radiology, 2003. 228: 319.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12819343

93. Cody, D.D., et al. Strategies for formulating appropriate MDCT techniques when imaging the chest, abdomen, and pelvis in pediatric patients. AJR Am J Roentgenol, 2004. 182: 849.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15039151

94. Leppert, A., et al. Impact of magnetic resonance urography on preoperative diagnostic workup in children affected by hydronephrosis: should IVU be replaced? J Pediatr Surg, 2002. 37: 1441.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12378450

95. Engeler, D.S., et al. The ideal analgesic treatment for acute renal colic--theory and practice. Scand J Urol Nephrol, 2008. 42: 137.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17899475

96. Shokeir, A.A., et al. Resistive index in renal colic: the effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. BJU Int, 1999. 84: 249.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10468715

97. Pathan, S.A., et al. Delivering safe and effective analgesia for management of renal colic in the emergency department: a double-blind, multigroup, randomised controlled trial. Lancet, 2016. 387: 1999.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26993881

98. Pathan, S.A., et al. A Systematic Review and Meta-analysis Comparing the Efficacy of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, Opioids, and Paracetamol in the Treatment of Acute Renal Colic. Eur Urol, 2018. 73: 583.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29174580

99. Krum, H., et al. Blood pressure and cardiovascular outcomes in patients taking nonsteroidal antiinflammatory drugs. Cardiovasc Ther, 2012. 30: 342.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21884017

100. Bhala, N., et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: metaanalyses of individual participant data from randomised trials. Lancet, 2013. 382: 769.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23726390

101. Holdgate, A., et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) versus opioids for acute renal colic. Cochrane Database Syst Rev, 2005: CD004137.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15846699

102. Abbasi, S., et al. Can low-dose of ketamine reduce the need for morphine in renal colic? A double-blind randomized clinical trial. Am J Emerg Med, 2018. 36: 376.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28821365

103. Hosseininejad, S.M., et al. Comparing the analgesic efficacy of morphine plus ketamine versus morphine plus placebo in patients with acute renal colic: A double-blinded randomized controlled trial. Am J Emerg Med, 2019. 37: 1118.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30201237

104. Metry, A.A., et al. Lornoxicam with Low-Dose Ketamine versus Pethidine to Control Pain of Acute Renal Colic. Pain Res Treat, 2019. 2019: 3976027.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31001434

105. Sotoodehnia, M., et al. Low-dose intravenous ketamine versus intravenous ketorolac in pain control in patients with acute renal colic in an emergency setting: a double-blind randomized clinical trial. Korean J Pain, 2019. 32: 97.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31091508

106. Kaynar, M., et al. Comparison of the efficacy of diclofenac, acupuncture, and acetaminophen in the treatment of renal colic. Am J Emerg Med, 2015. 33: 749.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25827597

107. Beltaief, K., et al. Acupuncture versus titrated morphine in acute renal colic: a randomized controlled trial. J Pain Res, 2018. 11: 335.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29483783

108. Holdgate, A., et al. Systematic review of the relative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids in the treatment of acute renal colic. BMJ, 2004. 328: 1401.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15178585

109. Seitz, C., et al. Medical therapy to facilitate the passage of stones: what is the evidence? Eur Urol, 2009. 56: 455.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19560860

110. Lee, A., et al. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on postoperative renal function in adults with normal renal function. Cochrane Database Syst Rev, 2007: CD002765.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17443518

111. Hollingsworth, J.M., et al. Alpha blockers for treatment of ureteric stones: systematic review and meta-analysis. BMJ, 2016. 355: i6112. 64 UROLITHIASIS - LIMITED UPDATE MARCH 2020
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27908918

112. Guercio, S., et al. Randomized prospective trial comparing immediate versus delayed ureteroscopy for patients with ureteral calculi and normal renal function who present to the emergency department. J Endourol, 2011. 25: 1137.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21682597

113. European Medicines Agency. Metamizole containing medicinal products. European Medicines Agency (EMA), 2019. EMA/191666/2019
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/metamizole-containing-medicinal-products

114. Ramsey, S., et al. Evidence-based drainage of infected hydronephrosis secondary to ureteric calculi. J Endourol, 2010. 24: 185.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20063999

115. Lynch, M.F., et al. Percutaneous nephrostomy and ureteric stent insertion for acute renal deobstruction: Consensus based guidance. Brit J Med Surg Urol, 2008. 1: 120.
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1875974208000955

116. Pearle, M.S., et al. Optimal method of urgent decompression of the collecting system for obstruction and infection due to ureteral calculi. J Urol, 1998. 160: 1260.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9751331

117. Wang, C.J., et al. Percutaneous nephrostomy versus ureteroscopic management of sepsis associated with ureteral stone impaction: a randomized controlled trial. Urolithiasis, 2016. 44: 415.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26662171

118. Marien, T., et al. Antimicrobial resistance patterns in cases of obstructive pyelonephritis secondary to stones. Urology, 2015. 85: 64.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25530365

119. Dellabella, M., et al. Randomized trial of the efficacy of tamsulosin, nifedipine and phloroglucinol in medical expulsive therapy for distal ureteral calculi. J Urol, 2005. 174: 167.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947613

120. Borghi, L., et al. Nifedipine and methylprednisolone in facilitating ureteral stone passage: a randomized, doubleblind, placebo-controlled study. J Urol, 1994. 152: 1095.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8072071

121. Porpiglia, F., et al. Effectiveness of nifedipine and deflazacort in the management of distal ureter stones. Urology, 2000. 56: 579.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11018608

122. Dellabella, M., et al. Medical-expulsive therapy for distal ureterolithiasis: randomized prospective study on role of corticosteroids used in combination with tamsulosin-simplified treatment regimen and health-related quality of life. Urology, 2005. 66: 712.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16230122

123. Campschroer, T., et al. Alpha-blockers as medical expulsive therapy for ureteral stones. Cochrane Database Syst Rev, 2018. 4: CD008509.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24691989

124. Bai, Y., et al. Tadalafil Facilitates the Distal Ureteral Stone Expulsion: A Meta-Analysis. J Endourol, 2017. 31: 557.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28384011

125. Porpiglia, F., et al. Corticosteroids and tamsulosin in the medical expulsive therapy for symptomatic distal ureter stones: single drug or association? Eur Urol, 2006. 50: 339.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16574310

126. Yilmaz, E., et al. The comparison and efficacy of 3 different alpha1-adrenergic blockers for distal ureteral stones. J Urol, 2005. 173: 2010.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15879806

127. Wang, H., et al. Comparative efficacy of tamsulosin versus nifedipine for distal ureteral calculi: a meta-analysis. Drug Des Devel Ther, 2016. 10: 1257.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27099471

128. Liu, X.J., et al. Role of silodosin as medical expulsive therapy in ureteral calculi: a meta-analysis of randomized controlled trials. Urolithiasis, 2017.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28365782

129. Hsu, Y.P., et al. Silodosin versus tamsulosin for medical expulsive treatment of ureteral stones: A systematic review and meta-analysis. PLoS One, 2018. 13: e0203035.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30153301

130. Pickard, R., et al. Medical expulsive therapy in adults with ureteric colic: a multicentre, randomised, placebocontrolled trial. Lancet, 2015. 386: 341.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25998582

131. Furyk, J.S., et al. Distal Ureteric Stones and Tamsulosin: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, UROLITHIASIS - LIMITED UPDATE MARCH 2020 65 Multicenter Trial. Ann Emerg Med, 2016. 67: 86.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26194935

132. Sur, R.L., et al. Silodosin to facilitate passage of ureteral stones: a multi-institutional, randomized, doubleblinded, placebo-controlled trial. Eur Urol, 2015. 67: 959.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25465978

133. Ye, Z., et al. Efficacy and Safety of Tamsulosin in Medical Expulsive Therapy for Distal Ureteral Stones with Renal Colic: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. Eur Urol, 2017.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29137830

134. Turk, C., et al. Medical Expulsive Therapy for Ureterolithiasis: The EAU Recommendations in 2016. Eur Urol, 2016.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27506951

135. Kachrilas, S., et al. The current role of percutaneous chemolysis in the management of urolithiasis: review and results. Urolithiasis, 2013. 41: 323.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23743991

136. Bernardo, N.O., et al. Chemolysis of urinary calculi. Urol Clin North Am, 2000. 27: 355.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10778477

137. Tiselius, H.G., et al. Minimally invasive treatment of infection staghorn stones with shock wave lithotripsy and chemolysis. Scand J Urol Nephrol, 1999. 33: 286.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10572989

138. Rodman, J.S., et al. Dissolution of uric acid calculi. J Urol, 1984. 131: 1039.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6726897

139. Becker, G. Uric acid stones. Nephrology, 2007. 12: S21.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17316272

140. El-Gamal, O., et al. Role of combined use of potassium citrate and tamsulosin in the management of uric acid distal ureteral calculi. Urol Res, 2012. 40: 219.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21858663

141. Musa, A.A. Use of double-J stents prior to extracorporeal shock wave lithotripsy is not beneficial: results of a prospective randomized study. Int Urol Nephrol, 2008. 40: 19.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17394095

142. Shen, P., et al. Use of ureteral stent in extracorporeal shock wave lithotripsy for upper urinary calculi: a systematic review and meta-analysis. J Urol, 2011. 186: 1328.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21855945

143. Wang, H., et al. Meta-Analysis of Stenting versus Non-Stenting for the Treatment of Ureteral Stones. PLoS One, 2017. 12: e0167670.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28068364

144. Ghoneim, I.A., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy in impacted upper ureteral stones: a prospective randomized comparison between stented and non-stented techniques. Urology, 2010. 75: 45.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19811806

145. Platonov, M.A., et al. Pacemakers, implantable cardioverter/defibrillators, and extracorporeal shockwave lithotripsy: evidence-based guidelines for the modern era. J Endourol, 2008. 22: 243.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18294028

146. Li, W.M., et al. Clinical predictors of stone fragmentation using slow-rate shock wave lithotripsy. Urol Int, 2007. 79: 124.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17851280

147. Yilmaz, E., et al. Optimal frequency in extracorporeal shock wave lithotripsy: prospective randomized study. Urology, 2005. 66: 1160.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16360432

148. Pace, K.T., et al. Shock wave lithotripsy at 60 or 120 shocks per minute: a randomized, double-blind trial. J Urol, 2005. 174: 595.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16006908

149. Madbouly, K., et al. Slow versus fast shock wave lithotripsy rate for urolithiasis: a prospective randomized study. J Urol, 2005. 173: 127.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592053

150. Semins, M.J., et al. The effect of shock wave rate on the outcome of shock wave lithotripsy: a meta-analysis. J Urol, 2008. 179: 194.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18001796

151. Li, K., et al. Optimal frequency of shock wave lithotripsy in urolithiasis treatment: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. J Urol, 2013. 190: 1260.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23538240

152. Nguyen, D.P., et al. Optimization of Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy Delivery Rates Achieves Excellent 66 UROLITHIASIS - LIMITED UPDATE MARCH 2020 Outcomes for Ureteral Stones: Results of a Prospective Randomized Trial. J Urol, 2015. 194: 418.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25661296

153. Pishchalnikov, Y.A., et al. Why stones break better at slow shockwave rates than at fast rates: in vitro study with a research electrohydraulic lithotripter. J Endourol, 2006. 20: 537.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16903810

154. Kang, D.H., et al. Comparison of High, Intermediate, and Low Frequency Shock Wave Lithotripsy for Urinary Tract Stone Disease: Systematic Review and Network Meta-Analysis. PLoS One, 2016. 11: e0158661.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27387279

155. Connors, B.A., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy at 60 shock waves/min reduces renal injury in a porcine model. BJU Int, 2009. 104: 1004.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19338532

156. Moon, K.B., et al. Optimal shock wave rate for shock wave lithotripsy in urolithiasis treatment: a prospective randomized study. Korean J Urol, 2012. 53: 790.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23185672

157. Ng, C.F., et al. A prospective, randomized study of the clinical effects of shock wave delivery for unilateral kidney stones: 60 versus 120 shocks per minute. J Urol, 2012. 188: 837.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22819406

158. Lopez-Acon, J.D., et al. Analysis of the Efficacy and Safety of Increasing the Energy Dose Applied Per Session by Increasing the Number of Shock Waves in Extracorporeal Lithotripsy: A Prospective and Comparative Study. J Endourol, 2017. 31: 1289. 29048206
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29048206

159. Connors, B.A., et al. Effect of initial shock wave voltage on shock wave lithotripsy-induced lesion size during step-wise voltage ramping. BJU Int, 2009. 103: 104.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18680494

160. Handa, R.K., et al. Optimising an escalating shockwave amplitude treatment strategy to protect the kidney from injury during shockwave lithotripsy. BJU Int, 2012. 110: E1041.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22612388

161. Skuginna, V., et al. Does Stepwise Voltage Ramping Protect the Kidney from Injury During Extracorporeal Shockwave Lithotripsy? Results of a Prospective Randomized Trial. Eur Urol, 2016. 69: 267.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26119561

162. Maloney, M.E., et al. Progressive increase of lithotripter output produces better in-vivo stone comminution. J Endourol, 2006. 20: 603.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16999607

163. Demirci, D., et al. Comparison of conventional and step-wise shockwave lithotripsy in management of urinary calculi. J Endourol, 2007. 21: 1407.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18044996

164. Honey, R.J., et al. Shock wave lithotripsy: a randomized, double-blind trial to compare immediate versus delayed voltage escalation. Urology, 2010. 75: 38.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19896176

165. Pishchalnikov, Y.A., et al. Air pockets trapped during routine coupling in dry head lithotripsy can significantly decrease the delivery of shock wave energy. J Urol, 2006. 176: 2706.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17085200

166. Jain, A., et al. Effect of air bubbles in the coupling medium on efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy. Eur Urol, 2007. 51: 1680.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17112655

167. Van Besien, J., et al. Ultrasonography Is Not Inferior to Fluoroscopy to Guide Extracorporeal Shock Waves during Treatment of Renal and Upper Ureteric Calculi: A Randomized Prospective Study. Biomed Res Int, 2017. 2017: 7802672.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28589147

168. Eichel, L., et al. Operator experience and adequate anesthesia improve treatment outcome with third-generation lithotripters. J Endourol, 2001. 15: 671.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11697394

169. Sorensen, C., et al. Comparison of intravenous sedation versus general anesthesia on the efficacy of the Doli 50 lithotriptor. J Urol, 2002. 168: 35.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12050487

170. Cleveland, R.O., et al. Effect of stone motion on in vitro comminution efficiency of Storz Modulith SLX. J Endourol, 2004. 18: 629.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15597649

171. Aboumarzouk, O.M., et al. Analgesia for patients undergoing shockwave lithotripsy for urinary stones - a UROLITHIASIS - LIMITED UPDATE MARCH 2020 67 systematic review and meta-analysis. Int Braz J Urol, 2017. 43: 394.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28338301

172. Honey, R.J., et al. A prospective study examining the incidence of bacteriuria and urinary tract infection after shock wave lithotripsy with targeted antibiotic prophylaxis. J Urol, 2013. 189: 2112.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23276509

173. Lu, Y., et al. Antibiotic prophylaxis for shock wave lithotripsy in patients with sterile urine before treatment may be unnecessary: a systematic review and meta-analysis. J Urol, 2012. 188: 441.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22704118

174. Chen, K., et al. The Efficacy and Safety of Tamsulosin Combined with Extracorporeal Shockwave Lithotripsy for Urolithiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Endourol, 2015. 29: 1166.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25915454

175. Naja, V., et al. Tamsulosin facilitates earlier clearance of stone fragments and reduces pain after shockwave lithotripsy for renal calculi: results from an open-label randomized study. Urology, 2008. 72: 1006.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18799202

176. Zhu, Y., et al. alpha-Blockers to assist stone clearance after extracorporeal shock wave lithotripsy: a metaanalysis. BJU Int, 2010. 106: 256.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19889063

177. Zheng, S., et al. Tamsulosin as adjunctive treatment after shockwave lithotripsy in patients with upper urinary tract stones: a systematic review and meta-analysis. Scand J Urol Nephrol, 2010. 44: 425.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21080841

178. Schuler, T.D., et al. Medical expulsive therapy as an adjunct to improve shockwave lithotripsy outcomes: a systematic review and meta-analysis. J Endourol, 2009. 23: 387.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19245302

179. Li, M., et al. Adjunctive medical therapy with alpha-blocker after extracorporeal shock wave lithotripsy of renal and ureteral stones: a meta-analysis. PLoS One, 2015. 10: e0122497.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25860144

180. Skolarikos, A., et al. The Efficacy of Medical Expulsive Therapy (MET) in Improving Stone-free Rate and Stone Expulsion Time, After Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy (SWL) for Upper Urinary Stones: A Systematic Review and Meta-analysis. Urology, 2015. 86: 1057.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26383613

181. De Nunzio, C., et al. Tamsulosin or Silodosin Adjuvant Treatment Is Ineffective in Improving Shockwave Lithotripsy Outcome: A Short-Term Follow-Up Randomized, Placebo-Controlled Study. J Endourol, 2016. 30: 817.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27080916

182. Shaikh A.A., et al. Comparison of efficacy with & without Tamsulosin as medical adjuvant therapy after Extracorporeal shockwave lithotripsy in renal stone. Rawal Med J, 2018. 43: 471.
https://www.researchgate.net/publication/328104123_Comparison_of_efficacy_with_and_without_tamsulosin_

183. as_medical_adjuvant_therapy_after_extracorporeal_shockwave_lithotripsy_in_renal_stone 183. Jing, S., et al. Modified Mechanical Percussion for Upper Urinary Tract Stone Fragments After Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy: A Prospective Multicenter Randomized Controlled Trial. Urology, 2018. 116: 47.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29545046

184. Liu, L.R., et al. Percussion, diuresis, and inversion therapy for the passage of lower pole kidney stones following shock wave lithotripsy. Cochrane Database Syst Rev, 2013: CD008569.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24318643

185. Tao, R.Z., et al. External physical vibration lithecbole facilitating the expulsion of upper ureteric stones 1.0-2.0 cm after extracorporeal shock wave lithotripsy: a prospective randomized trial. Urolithiasis, 2018.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30488093

186. Pearle, M.S., et al. Prospective, randomized trial comparing shock wave lithotripsy and ureteroscopy for lower pole caliceal calculi 1 cm or less. J Urol, 2005. 173: 2005.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15879805

187. Lingeman, J.E., et al. Comparison of results and morbidity of percutaneous nephrostolithotomy and extracorporeal shock wave lithotripsy. J Urol, 1987. 138: 485.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3625845

188. Chen, C.S., et al. Subcapsular hematoma of spleen--a complication following extracorporeal shock wave lithotripsy for ureteral calculus. Changgeng Yi Xue Za Zhi, 1992. 15: 215.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1295657

189. Skolarikos, A., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy 25 years later: complications and their prevention. Eur Urol, 2006. 50: 981.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1648109768
UROLITHIASIS - LIMITED UPDATE MARCH 2020

190. Osman, M.M., et al. 5-year-follow-up of patients with clinically insignificant residual fragments after extracorporeal shockwave lithotripsy. Eur Urol, 2005. 47: 860.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15925084

191. Tan, Y.M., et al. Clinical experience and results of ESWL treatment for 3,093 urinary calculi with the Storz Modulith SL 20 lithotripter at the Singapore general hospital. Scand J Urol Nephrol, 2002. 36: 363.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12487741

192. Muller-Mattheis, V.G., et al. Bacteremia during extracorporeal shock wave lithotripsy of renal calculi. J Urol, 1991. 146: 733.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1875482

193. Dhar, N.B., et al. A multivariate analysis of risk factors associated with subcapsular hematoma formation following electromagnetic shock wave lithotripsy. J Urol, 2004. 172: 2271.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15538247

194. Zanetti, G., et al. Cardiac dysrhythmias induced by extracorporeal shockwave lithotripsy. J Endourol, 1999. 13: 409.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10479005

195. Rodrigues Netto, N., Jr., et al. Small-bowel perforation after shockwave lithotripsy. J Endourol, 2003. 17: 719.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14642028

196. Holmberg, G., et al. Perforation of the bowel during SWL in prone position. J Endourol, 1997. 11: 313.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9355944

197. Maker, V., et al. Gastrointestinal injury secondary to extracorporeal shock wave lithotripsy: a review of the literature since its inception. J Am Coll Surg, 2004. 198: 128.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14698320

198. Kim, T.B., et al. Life-threatening complication after extracorporeal shock wave lithotripsy for a renal stone: a hepatic subcapsular hematoma. Korean J Urol, 2010. 51: 212.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20414400

199. Ng, C.F., et al. Hepatic haematoma after shockwave lithotripsy for renal stones. Urol Res, 2012. 40: 785.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22782117

200. Ather, M.H., et al. Does ureteral stenting prior to shock wave lithotripsy influence the need for intervention in steinstrasse and related complications? Urol Int, 2009. 83: 222.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19752621

201. Madbouly, K., et al. Risk factors for the formation of a steinstrasse after extracorporeal shock wave lithotripsy: a statistical model. J Urol, 2002. 167: 1239.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11832705

202. Sayed, M.A., et al. Steinstrasse after extracorporeal shockwave lithotripsy: aetiology, prevention and management. BJU Int, 2001. 88: 675.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11890235

203. Preminger, G.M., et al. 2007 Guideline for the management of ureteral calculi. Eur Urol, 2007. 52: 1610.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17993340

204. Lingeman, J.E., et al. Blood pressure changes following extracorporeal shock wave lithotripsy and other forms of treatment for nephrolithiasis. JAMA, 1990. 263: 1789.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2313851

205. Krambeck, A.E., et al. Diabetes mellitus and hypertension associated with shock wave lithotripsy of renal and proximal ureteral stones at 19 years of followup. J Urol, 2006. 175: 1742.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16600747

206. Eassa, W.A., et al. Prospective study of the long-term effects of shock wave lithotripsy on renal function and blood pressure. J Urol, 2008. 179: 964.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207167

207. Yu, C., et al. A systematic review and meta-analysis of new onset hypertension after extracorporeal shock wave lithotripsy. Int Urol Nephrol, 2014. 46: 719.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24162890

208. Fankhauser, C.D., et al. Long-term Adverse Effects of Extracorporeal Shock-wave Lithotripsy for Nephrolithiasis and Ureterolithiasis: A Systematic Review. Urology, 2015. 85: 991.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25917723

209. Fankhauser, C.D., et al. Prevalence of hypertension and diabetes after exposure to extracorporeal shock-wave lithotripsy in patients with renal calculi: a retrospective non-randomized data analysis. Int Urol Nephrol, 2018. 50: 1227.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29785660

210. Wendt-Nordahl, G., et al. Do new generation flexible ureterorenoscopes offer a higher treatment success than their predecessors? Urol Res, 2011. 39: 185.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21052986

211. UROLITHIASIS - LIMITED UPDATE MARCH 2020 69 211. Wang, Q., et al. Rigid ureteroscopic lithotripsy versus percutaneous nephrolithotomy for large proximal ureteral stones: A meta-analysis. PLoS One, 2017. 12: e0171478.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28182718

212. Wang, Y., et al. Comparison of the efficacy and safety of URSL, RPLU, and MPCNL for treatment of large upper impacted ureteral stones: a randomized controlled trial. BMC Urol, 2017. 17: 50.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28662708

213. Sun, X., et al. Treatment of large impacted proximal ureteral stones: randomized comparison of percutaneous antegrade ureterolithotripsy versus retrograde ureterolithotripsy. J Endourol, 2008. 22: 913.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18429682

214. el-Nahas, A.R., et al. Percutaneous treatment of large upper tract stones after urinary diversion. Urology, 2006. 68: 500.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16979745

215. Moufid, K., et al. Large impacted upper ureteral calculi: A comparative study between retrograde ureterolithotripsy and percutaneous antegrade ureterolithotripsy in the modified lateral position. Urol Ann, 2013. 5: 140.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24049373

216. Topaloglu, H., et al. A comparison of antegrade percutaneous and laparoscopic approaches in the treatment of proximal ureteral stones. Biomed Res Int, 2014. 2014: 691946.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25295266

217. El-Assmy, A., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy of upper urinary tract calculi in patients with cystectomy and urinary diversion. Urology, 2005. 66: 510.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16140067

218. Binbay, M., et al. Is there a difference in outcomes between digital and fiberoptic flexible ureterorenoscopy procedures? J Endourol, 2010. 24: 1929.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21043835

219. Geraghty, R., et al. Evidence for Ureterorenoscopy and Laser Fragmentation (URSL) for Large Renal Stones in the Modern Era. Curr Urol Rep, 2015. 16: 54.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26077357

220. Auge, B.K., et al. Ureteroscopic management of lower-pole renal calculi: technique of calculus displacement. J Endourol, 2001. 15: 835.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11724125

221. Cybulski, P.A., et al. Ureteroscopy: anesthetic considerations. Urol Clin North Am, 2004. 31: 43.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15040400

222. Wu, T., et al. Ureteroscopic Lithotripsy versus Laparoscopic Ureterolithotomy or Percutaneous Nephrolithotomy in the Management of Large Proximal Ureteral Stones: A Systematic Review and Meta-Analysis. Urol Int, 2017. 99: 308.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28586770

223. Dickstein, R.J., et al. Is a safety wire necessary during routine flexible ureteroscopy? J Endourol, 2010. 24: 1589.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20836719

224. Eandi, J.A., et al. Evaluation of the impact and need for use of a safety guidewire during ureteroscopy. J Endourol, 2008. 22: 1653.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18721045

225. Ulvik, O., et al. Ureteroscopy with and without safety guide wire: should the safety wire still be mandatory? J Endourol, 2013. 27: 1197.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23795760

226. Ambani, S.N., et al. Ureteral stents for impassable ureteroscopy. J Endourol, 2013. 27: 549.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23066997

227. Pace, K.T., et al. Same Session Bilateral Ureteroscopy for Multiple Stones: Results from the CROES URS Global Study. J Urol, 2017. 198: 130.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28163031

228. Ge, H., et al. Bilateral Same-Session Ureteroscopy for Treatment of Ureteral Calculi: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Endourol, 2016. 30: 1169.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27626367

229. Stern, J.M., et al. Safety and efficacy of ureteral access sheaths. J Endourol, 2007. 21: 119.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17338606

230. L'Esperance J, O., et al. Effect of ureteral access sheath on stone-free rates in patients undergoing ureteroscopic management of renal calculi. Urology, 2005. 66: 252.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16040093

231. Traxer, O., et al. Prospective evaluation and classification of ureteral wall injuries resulting from insertion of a ureteral access sheath during retrograde intrarenal surgery. J Urol, 2013. 189: 580. 70 UROLITHIASIS - LIMITED UPDATE MARCH 2020
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22982421

232. Aboumarzouk, O.M., et al. Flexible ureteroscopy and laser lithotripsy for stones >2 cm: a systematic review and meta-analysis. J Endourol, 2012. 26: 1257.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22642568

233. Traxer, O., et al. Differences in renal stone treatment and outcomes for patients treated either with or without the support of a ureteral access sheath: The Clinical Research Office of the Endourological Society Ureteroscopy Global Study. World J Urol, 2015. 33: 2137.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25971204

234. Santiago, J.E., et al. To Dust or Not To Dust: a Systematic Review of Ureteroscopic Laser Lithotripsy Techniques. Curr Urol Rep, 2017. 18: 32.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28271355

235. Bach, T., et al. Working tools in flexible ureterorenoscopy--influence on flow and deflection: what does matter? J Endourol, 2008. 22: 1639.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18620506

236. Leijte, J.A., et al. Holmium laser lithotripsy for ureteral calculi: predictive factors for complications and success. J Endourol, 2008. 22: 257.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18294030

237. Pierre, S., et al. Holmium laser for stone management. World J Urol, 2007. 25: 235.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17340157

238. Garg, S., et al. Ureteroscopic laser lithotripsy versus ballistic lithotripsy for treatment of ureteric stones: a prospective comparative study. Urol Int, 2009. 82: 341.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19440025

239. Binbay, M., et al. Evaluation of pneumatic versus holmium:YAG laser lithotripsy for impacted ureteral stones. Int Urol Nephrol, 2011. 43: 989.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21479563

240. Ahmed, M., et al. Systematic evaluation of ureteral occlusion devices: insertion, deployment, stone migration, and extraction. Urology, 2009. 73: 976.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19394493

241. John, T.T., et al. Adjunctive tamsulosin improves stone free rate after ureteroscopic lithotripsy of large renal and ureteric calculi: a prospective randomized study. Urology, 2010. 75: 1040.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19819530

242. Assimos, D., et al. Preoperative JJ stent placement in ureteric and renal stone treatment: results from the Clinical Research Office of Endourological Society (CROES) ureteroscopy (URS) Global Study. BJU Int, 2016. 117: 648.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26237735

243. Jessen, J.P., et al. International Collaboration in Endourology: Multicenter Evaluation of Prestenting for Ureterorenoscopy. J Endourol, 2016. 30: 268.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26582170

244. Song, T., et al. Meta-analysis of postoperatively stenting or not in patients underwent ureteroscopic lithotripsy. Urol Res, 2012. 40: 67.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21573923

245. Haleblian, G., et al. Ureteral stenting and urinary stone management: a systematic review. J Urol, 2008. 179: 424.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18076928

246. Nabi, G., et al. Outcomes of stenting after uncomplicated ureteroscopy: systematic review and meta-analysis. BMJ, 2007. 334: 572.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17311851

247. Seklehner, S., et al. A cost analysis of stenting in uncomplicated semirigid ureteroscopic stone removal. Int Urol Nephrol, 2017. 49: 753.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28197765

248. Moon, T.D. Ureteral stenting--an obsolete procedure? J Urol, 2002. 167: 1984.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11956423

249. Wang, C.J., et al. Effects of specific alpha-1A/1D blocker on lower urinary tract symptoms due to double-J stent: a prospectively randomized study. Urol Res, 2009. 37: 147.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19277623

250. Lamb, A.D., et al. Meta-analysis showing the beneficial effect of alpha-blockers on ureteric stent discomfort. BJU Int, 2011. 108: 1894.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21453351

251. Geavlete, P., et al. Complications of 2735 retrograde semirigid ureteroscopy procedures: a single-center experience. J Endourol, 2006. 20: 179.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16548724

252. Perez Castro, E., et al. Differences in ureteroscopic stone treatment and outcomes for distal, mid-, proximal, or multiple ureteral locations: the Clinical Research Office of the Endourological Society ureteroscopy global study. UROLITHIASIS - LIMITED UPDATE MARCH 2020 71 Eur Urol, 2014. 66: 102.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24507782

253. Ruhayel, Y., et al. Tract Sizes in Miniaturized Percutaneous Nephrolithotomy: A Systematic Review from the European Association of Urology Urolithiasis Guidelines Panel. Eur Urol, 2017. 72: 220.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28237786

254. Tikkinen, K.A.O., et al., EAU Guidelines on Thromboprophylaxis in Urological Surgery, in EAU Guidelines, Edn. published as the 32nd EAU Annual Meeting, London, E.A.o.U.G. Office, Editor. 2017, European Association of Urology Guidelines Office: Arnhem, The Netherlands.
https://uroweb.org/guideline/thromboprophylaxis/

255. Ganesamoni, R., et al. Prospective randomized controlled trial comparing laser lithotripsy with pneumatic lithotripsy in miniperc for renal calculi. J Endourol, 2013. 27: 1444.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24251428

256. Li, J., et al. Supine versus prone position for percutaneous nephrolithotripsy: A meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Surg, 2019. 66: 62.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31034987

257. Mak, D.K., et al. What is better in percutaneous nephrolithotomy - Prone or supine? A systematic review. Arab J Urol, 2016. 14: 101.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27489736

258. Cracco, C.M., et al. ECIRS (Endoscopic Combined Intrarenal Surgery) in the Galdakao-modified supine Valdivia position: a new life for percutaneous surgery? World J Urol, 2011. 29: 821.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22057344

259. Isac, W., et al. Endoscopic-guided versus fluoroscopic-guided renal access for percutaneous nephrolithotomy: a comparative analysis. Urology, 2013. 81: 251.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23374772

260. Zhu, W., et al. A prospective and randomised trial comparing fluoroscopic, total ultrasonographic, and combined guidance for renal access in mini-percutaneous nephrolithotomy. BJU Int, 2017. 119: 612.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27862806

261. El-Shaer, W., et al. Complete Ultrasound-guided Percutaneous Nephrolithotomy in Prone and Supine Positions: A Randomized Controlled Study. Urology, 2019. 128: 31.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30902696

262. Falahatkar, S., et al. Complete supine PCNL: ultrasound vs. fluoroscopic guided: a randomized clinical trial. Int Braz J Urol, 2016. 42: 710.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27564281

263. Osman, M., et al. Percutaneous nephrolithotomy with ultrasonography-guided renal access: experience from over 300 cases. BJU Int, 2005. 96: 875.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16153221

264. Lu, Y., et al. Randomized prospective trial of tubeless versus conventional minimally invasive percutaneous nephrolithotomy. World J Urol, 2013. 31: 1303.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22903789

265. Cormio, L., et al. Exit strategies following percutaneous nephrolithotomy (PCNL): a comparison of surgical outcomes in the Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) PCNL Global Study. World J Urol, 2013. 31: 1239.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22752586

266. Lee, J.Y., et al. Intraoperative and postoperative feasibility and safety of total tubeless, tubeless, small-bore tube, and standard percutaneous nephrolithotomy: a systematic review and network meta-analysis of 16 randomized controlled trials. BMC Urol, 2017. 17: 48.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28655317

267. Garofalo, M., et al. Tubeless procedure reduces hospitalization and pain after percutaneous nephrolithotomy: results of a multivariable analysis. Urolithiasis, 2013. 41: 347.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23632910

268. Seitz, C., et al. Incidence, prevention, and management of complications following percutaneous nephrolitholapaxy. Eur Urol, 2012. 61: 146.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21978422

269. Gonen, M., et al. Factors affecting fever following percutaneous nephrolithotomy: a prospective clinical study. J Endourol, 2008. 22: 2135.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19506412

270. Wu, C., et al. Comparison of renal pelvic pressure and postoperative fever incidence between standard- and mini-tract percutaneous nephrolithotomy. Kaohsiung J Med Sci, 2017. 33: 36.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28088272

271. Mariappan, P., et al. Stone and pelvic urine culture and sensitivity are better than bladder urine as predictors of 72 UROLITHIASIS - LIMITED UPDATE MARCH 2020 urosepsis following percutaneous nephrolithotomy: a prospective clinical study. J Urol, 2005. 173: 1610.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15821509

272. Lo, C.W., et al. Effectiveness of Prophylactic Antibiotics against Post-Ureteroscopic Lithotripsy Infections: Systematic Review and Meta-Analysis. Surg Infect (Larchmt), 2015. 16: 415.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26207401

273. Gravas, S., et al. Postoperative infection rates in low risk patients undergoing percutaneous nephrolithotomy with and without antibiotic prophylaxis: a matched case control study. J Urol, 2012. 188: 843.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22819398

274. Chew, B.H., et al. A Single Dose of Intraoperative Antibiotics Is Sufficient to Prevent Urinary Tract Infection During Ureteroscopy. J Endourol, 2016. 30: 63.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26413885

275. Klingler, H.C., et al. Stone treatment and coagulopathy. Eur Urol, 2003. 43: 75.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12507547

276. Kefer, J.C., et al. Safety and efficacy of percutaneous nephrostolithotomy in patients on anticoagulant therapy. J Urol, 2009. 181: 144.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18289567

277. Baron, T.H., et al. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. N Engl J Med, 2013. 368: 2113.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23718166

278. Naspro, R., et al. Antiplatelet therapy in patients with coronary stent undergoing urologic surgery: is it still no man's land? Eur Urol, 2013. 64: 101.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23428067

279. Eberli, D., et al. Urological surgery and antiplatelet drugs after cardiac and cerebrovascular accidents. J Urol, 2010. 183: 2128.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20399452

280. Razvi, H., et al. Risk factors for perinephric hematoma formation after shockwave lithotripsy: a matched casecontrol analysis. J Endourol, 2012. 26: 1478.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22712655

281. Rassweiler, J.J., et al. Treatment of renal stones by extracorporeal shockwave lithotripsy: an update. Eur Urol, 2001. 39: 187.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11223679

282. Fischer, C., et al. [Extracorporeal shock-wave lithotripsy induced ultrastructural changes to the renal parenchyma under aspirin use. Electron microscopic findings in the rat kidney]. Urologe A, 2007. 46: 150.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17221245

283. Becopoulos, T., et al. Extracorporeal lithotripsy in patients with hemophilia. Eur Urol, 1988. 14: 343.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3169076

284. Ishikawa, J., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy in von Willebrand's disease. Int J Urol, 1996. 3: 58.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8646601

285. Zanetti, G., et al. Cardiac dysrhythmiastreated with antithrombotic agents. J Endourol, 2001. 15: 237.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11339387

286. Schnabel, M.J., et al. Incidence and risk factors of renal hematoma: a prospective study of 1,300 SWL treatments. Urolithiasis, 2014. 42: 247.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24419328

287. Schnabel, M.J., et al. Antiplatelet and anticoagulative medication during shockwave lithotripsy. J Endourol, 2014. 28: 1034.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24851726

288. Aboumarzouk, O.M., et al. Flexible ureteroscopy and holmium:YAG laser lithotripsy for stone disease in patients with bleeding diathesis: a systematic review of the literature. Int Braz J Urol, 2012. 38: 298.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22765861

289. Elkoushy, M.A., et al. Ureteroscopy in patients with coagulopathies is associated with lower stone-free rate and increased risk of clinically significant hematuria. Int Braz J Urol, 2012. 38: 195.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22555043

290. Sharaf, A., et al. Ureteroscopy in Patients with Bleeding Diatheses, Anticoagulated, and on Anti-Platelet Agents: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. J Endourol, 2017. 31: 1217.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29048211

291. Sahin, C., et al. Transient cessation of antiplatelet medication before percutaneous stone surgery: does it have any safety concern on bleeding related problems? Urolithiasis, 2017. 45: 371.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27677484

292. Kuo, R.L., et al. Use of ureteroscopy and holmium:YAG laser in patients with bleeding diatheses. Urology, 1998. UROLITHIASIS - LIMITED UPDATE MARCH 2020 73 52: 609.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9763079

293. Altay, B., et al. A review study to evaluate holmium:YAG laser lithotripsy with flexible ureteroscopy in patients on ongoing oral anticoagulant therapy. Lasers Med Sci, 2017. 32: 1615.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28733910

294. Gupta, A.D., et al. Coronary stent management in elective genitourinary surgery. BJU Int, 2012. 110: 480.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22192977

295. Delakas, D., et al. Independent predictors of failure of shockwave lithotripsy for ureteral stones employing a second-generation lithotripter. J Endourol, 2003. 17: 201.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12816580

296. Lee, J.Y., et al. Stone heterogeneity index as the standard deviation of Hounsfield units: A novel predictor for shock-wave lithotripsy outcomes in ureter calculi. Scientific Reports, 2016. 6: 23988.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27035621

297. Ohmori, K., et al. Effects of shock waves on the mouse fetus. J Urol, 1994. 151: 255.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8254823

298. Streem, S.B., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy in patients with bleeding diatheses. J Urol, 1990. 144: 1347.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2231922

299. Carey, S.W., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy for patients with calcified ipsilateral renal arterial or abdominal aortic aneurysms. J Urol, 1992. 148: 18.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1613866

300. Skolarikos, A., et al. The role for active monitoring in urinary stones: a systematic review. J Endourol, 2010. 24: 923.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20482232

301. Xu, B., et al. Meta-analysis of the efficacy of sexual intercourse for distal ureteric stones. J Int Med Res, 2019. 47: 497.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30621491

302. Skolarikos, A., et al. Indications, prediction of success and methods to improve outcome of shock wave lithotripsy of renal and upper ureteral calculi. Arch Ital Urol Androl, 2010. 82: 56.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20593724

303. Cui, X., et al. Comparison between extracorporeal shock wave lithotripsy and ureteroscopic lithotripsy for treating large proximal ureteral stones: a meta-analysis. Urology, 2015. 85: 748.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25681251

304. Ishii, H., et al. Outcomes of Systematic Review of Ureteroscopy for Stone Disease in the Obese and Morbidly Obese Population. J Endourol, 2016. 30: 135.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26415049

305. Drake, T., et al. What are the Benefits and Harms of Ureteroscopy Compared with Shock-wave Lithotripsy in the Treatment of Upper Ureteral Stones? A Systematic Review. Eur Urol, 2017. 72: 772.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28456350

306. Inci, K., et al. Prospective long-term followup of patients with asymptomatic lower pole caliceal stones. J Urol, 2007. 177: 2189.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17509315

307. Brandt, B., et al. Painful caliceal calculi. The treatment of small nonobstructing caliceal calculi in patients with symptoms. Scand J Urol Nephrol, 1993. 27: 75.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8493473

308. Burgher, A., et al. Progression of nephrolithiasis: long-term outcomes with observation of asymptomatic calculi. J Endourol, 2004. 18: 534.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15333216

309. Hubner, W., et al. Treatment of caliceal calculi. Br J Urol, 1990. 66: 9.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2393803

310. Keeley, F.X., Jr., et al. Preliminary results of a randomized controlled trial of prophylactic shock wave lithotripsy for small asymptomatic renal calyceal stones. BJU Int, 2001. 87: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11121982

311. Glowacki, L.S., et al. The natural history of asymptomatic urolithiasis. J Urol, 1992. 147: 319.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1732583

312. Collins, J.W., et al. Is there a role for prophylactic shock wave lithotripsy for asymptomatic calyceal stones? Curr Opin Urol, 2002. 12: 281.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12072647

313. Rebuck, D.A., et al. The natural history of renal stone fragments following ureteroscopy. Urology, 2011. 77: 564. 74 UROLITHIASIS - LIMITED UPDATE MARCH 2020
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21109293

314. Andersson, L., et al. Small renal caliceal calculi as a cause of pain. J Urol, 1983. 130: 752.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6887409

315. Mee, S.L., et al. Small caliceal stones: is extracorporeal shock wave lithotripsy justified? J Urol, 1988. 139: 908.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3361660

316. Argyropoulos, A.N., et al. Evaluation of outcome following lithotripsy. Curr Opin Urol, 2010. 20: 154.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19898239

317. Srisubat, A., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) versus percutaneous nephrolithotomy (PCNL) or retrograde intrarenal surgery (RIRS) for kidney stones. Cochrane Database Syst Rev, 2014. 11: CD007044.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25418417

318. Sahinkanat, T., et al. Evaluation of the effects of relationships between main spatial lower pole calyceal anatomic factors on the success of shock-wave lithotripsy in patients with lower pole kidney stones. Urology, 2008. 71: 801.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18279941

319. Danuser, H., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy of lower calyx calculi: how much is treatment outcome influenced by the anatomy of the collecting system? Eur Urol, 2007. 52: 539.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17400366

320. Preminger, G.M. Management of lower pole renal calculi: shock wave lithotripsy versus percutaneous nephrolithotomy versus flexible ureteroscopy. Urol Res, 2006. 34: 108.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16463145

321. Zheng, C., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy versus retrograde intrarenal surgery for treatment for renal stones 1-2 cm: a meta-analysis. Urolithiasis, 2015. 43: 549.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26211003

322. Zheng, C., et al. Retrograde intrarenal surgery versus percutaneous nephrolithotomy for treatment of renal stones >2 cm: a meta-analysis. Urol Int, 2014. 93: 417.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25170589

323. Karakoyunlu, N., et al. A comparison of standard PCNL and staged retrograde FURS in pelvis stones over 2 cm in diameter: a prospective randomized study. Urolithiasis, 2015. 43: 283.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25838180

324. Donaldson, J.F., et al. Systematic review and meta-analysis of the clinical effectiveness of shock wave lithotripsy, retrograde intrarenal surgery, and percutaneous nephrolithotomy for lower-pole renal stones. Eur Urol, 2015. 67: 612.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25449204

325. Kumar, A., et al. A prospective, randomized comparison of shock wave lithotripsy, retrograde intrarenal surgery and miniperc for treatment of 1 to 2 cm radiolucent lower calyceal renal calculi: a single center experience. J Urol, 2015. 193: 160.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25066869

326. Sener, N.C., et al. Prospective randomized trial comparing shock wave lithotripsy and flexible ureterorenoscopy for lower pole stones smaller than 1 cm. Urolithiasis, 2014. 42: 127.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24220692

327. Manikandan, R., et al. Do anatomic factors pose a significant risk in the formation of lower pole stones? Urology, 2007. 69: 620.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17445636

328. De, S., et al. Percutaneous nephrolithotomy versus retrograde intrarenal surgery: a systematic review and metaanalysis. Eur Urol, 2015. 67: 125.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25064687

329. Sener, N.C., et al. Asymptomatic lower pole small renal stones: shock wave lithotripsy, flexible ureteroscopy, or observation? A prospective randomized trial. Urology, 2015. 85: 33.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25440816

330. Kumar, A., et al. A Prospective Randomized Comparison Between Shock Wave Lithotripsy and Flexible Ureterorenoscopy for Lower Caliceal Stones </=2 cm: A Single-Center Experience. J Endourol, 2015. 29: 575.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25203489

331. Mi, Y., et al. Flexible ureterorenoscopy (F-URS) with holmium laser versus extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) for treatment of renal stone <2 cm: a meta-analysis. Urolithiasis, 2016. 44: 353.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26530230

332. Zhang, W., et al. Retrograde Intrarenal Surgery Versus Percutaneous Nephrolithotomy Versus Extracorporeal Shockwave Lithotripsy for Treatment of Lower Pole Renal Stones: A Meta-Analysis and Systematic Review. J Endourol, 2015. 29: 745.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25531986

333. Sumino, Y., et al. Predictors of lower pole renal stone clearance after extracorporeal shock wave lithotripsy. J UROLITHIASIS - LIMITED UPDATE MARCH 2020 75 Urol, 2002. 168: 1344.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12352389

334. Torricelli, F.C., et al. Impact of renal anatomy on shock wave lithotripsy outcomes for lower pole kidney stones: results of a prospective multifactorial analysis controlled by computerized tomography. J Urol, 2015. 193: 2002.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25524240

335. Gupta, N.P., et al. Infundibulopelvic anatomy and clearance of inferior caliceal calculi with shock wave lithotripsy. J Urol, 2000. 163: 24.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10604306

336. Abdelhamid, M., et al. A Prospective Evaluation of High-Resolution CT Parameters in Predicting Extracorporeal Shockwave Lithotripsy Success for Upper Urinary Tract Calculi. J Endourol, 2016. 30: 1227.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27597174

337. Madbouly, K., et al. Impact of lower pole renal anatomy on stone clearance after shock wave lithotripsy: fact or fiction? J Urol, 2001. 165: 1415.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11342888

338. Chiong, E., et al. Randomized controlled study of mechanical percussion, diuresis, and inversion therapy to assist passage of lower pole renal calculi after shock wave lithotripsy. Urology, 2005. 65: 1070.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15922429

339. Chan, L.H., et al. Primary SWL Is an Efficient and Cost-Effective Treatment for Lower Pole Renal Stones Between 10 and 20 mm in Size: A Large Single Center Study. J Endourol, 2017. 31: 510.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28355100

340. Hyams, E.S., et al. Flexible ureterorenoscopy and holmium laser lithotripsy for the management of renal stone burdens that measure 2 to 3 cm: a multi-institutional experience. J Endourol, 2010. 24: 1583.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20629566

341. Riley, J.M., et al. Retrograde ureteroscopy for renal stones larger than 2.5 cm. J Endourol, 2009. 23: 1395.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19694527

342. Akman, T., et al. Comparison of percutaneous nephrolithotomy and retrograde flexible nephrolithotripsy for the management of 2-4 cm stones: a matched-pair analysis. BJU Int, 2012. 109: 1384.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22093679

343. Assimos, D.G., et al. The role of open stone surgery since extracorporeal shock wave lithotripsy. J Urol, 1989. 142: 263.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2746742

344. Segura, J.W. Current surgical approaches to nephrolithiasis. Endocrinol Metab Clin North Am, 1990. 19: 919.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2081519

345. Honeck, P., et al. Does open stone surgery still play a role in the treatment of urolithiasis? Data of a primary urolithiasis center. J Endourol, 2009. 23: 1209.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19538063

346. Bichler, K.H., et al. Indications for open stone removal of urinary calculi. Urol Int, 1997. 59: 102.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9392057

347. Paik, M.L., et al. Is there a role for open stone surgery? Urol Clin North Am, 2000. 27: 323.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10778474

348. Alivizatos, G., et al. Is there still a role for open surgery in the management of renal stones? Curr Opin Urol, 2006. 16: 106.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16479213

349. Basiri, A., et al. Comparison of safety and efficacy of laparoscopic pyelolithotomy versus percutaneous nephrolithotomy in patients with renal pelvic stones: a randomized clinical trial. Urol J, 2014. 11: 1932.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25433470

350. Prakash, J., et al. Retroperitoneoscopic versus open mini-incision ureterolithotomy for upper- and mid-ureteric stones: a prospective randomized study. Urolithiasis, 2014. 42: 133.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24272062

351. Al-Hunayan, A., et al. Management of solitary renal pelvic stone: laparoscopic retroperitoneal pyelolithotomy versus percutaneous nephrolithotomy. J Endourol, 2011. 25: 975.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21612433

352. Skolarikos, A., et al. Laparoscopic urinary stone surgery: an updated evidence-based review. Urol Res, 2010. 38: 337.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20396871

353. Giedelman, C., et al. Laparoscopic anatrophic nephrolithotomy: developments of the technique in the era of minimally invasive surgery. J Endourol, 2012. 26: 444.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22142215

354. Wang, X., et al. Laparoscopic pyelolithotomy compared to percutaneous nephrolithotomy as surgical management for large renal pelvic calculi: a meta-analysis. J Urol, 2013. 190: 888.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2345415476
UROLITHIASIS - LIMITED UPDATE MARCH 2020

355. Singh, V., et al. Prospective randomized comparison of retroperitoneoscopic pyelolithotomy versus percutaneous nephrolithotomy for solitary large pelvic kidney stones. Urol Int, 2014. 92: 392.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24135482

356. Kumar, A., et al. A Prospective Randomized Comparison Between Laparoscopic Ureterolithotomy and Semirigid Ureteroscopy for Upper Ureteral Stones >2 cm: A Single-Center Experience. J Endourol, 2015. 29: 1248.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25177768

357. Torricelli, F.C., et al. Semi-rigid ureteroscopic lithotripsy versus laparoscopic ureterolithotomy for large upper ureteral stones: a meta - analysis of randomized controlled trials. Int Braz J Urol, 2016. 42: 645.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27564273

358. Soltani, MH., et al. Stented Versus Stentless Laparoscopic Ureterolithotomy: A Systematic Review and Meta- Analysis. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2017. 27: 1269.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28631946

359. Muller, P.F., et al. Robotic stone surgery - Current state and future prospects: A systematic review. Arab J Urol, 2018. 16: 357.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30140470

360. Coptcoat, M.J., et al. The steinstrasse: a legacy of extracorporeal lithotripsy? Eur Urol, 1988. 14: 93.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3360043

361. Lucio, J., 2nd, et al. Steinstrasse predictive factors and outcomes after extracorporeal shockwave lithotripsy. Int Braz J Urol, 2011. 37: 477.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21888699

362. Moursy, E., et al. Tamsulosin as an expulsive therapy for steinstrasse after extracorporeal shock wave lithotripsy: a randomized controlled study. Scand J Urol Nephrol, 2010. 44: 315.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20560802

363. Resim, S., et al. Role of tamsulosin in treatment of patients with steinstrasse developing after extracorporeal shock wave lithotripsy. Urology, 2005. 66: 945.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16286100

364. Rabbani, S.M. Treatment of steinstrasse by transureteral lithotripsy. Urol J, 2008. 5: 89.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18592460

365. Chew, B.H., et al. Natural History, Complications and Re-Intervention Rates of Asymptomatic Residual Stone Fragments after Ureteroscopy: a Report from the EDGE Research Consortium. J Urol, 2016. 195: 982.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26585680

366. Candau, C., et al. Natural history of residual renal stone fragments after ESWL. Eur Urol, 2000. 37: 18.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10671779

367. Olvera-Posada, D., et al. Natural History of Residual Fragments After Percutaneous Nephrolithotomy: Evaluation of Factors Related to Clinical Events and Intervention. Urology, 2016. 97: 46.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27421779

368. Portis, A.J., et al. Confident intraoperative decision making during percutaneous nephrolithotomy: does this patient need a second look? Urology, 2008. 71: 218.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18308087

369. Tokas, T., et al. Uncovering the real outcomes of active renal stone treatment by utilizing non-contrast computer tomography: a systematic review of the current literature. World J Urol, 2017. 35: 897.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27738806

370. Omar, M., et al. Contemporary Imaging Practice Patterns Following Ureteroscopy for Stone Disease. J Endourol, 2015. 29: 1122.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25963170

371. Rippel, C.A., et al. Residual fragments following ureteroscopic lithotripsy: incidence and predictors on postoperative computerized tomography. J Urol, 2012. 188: 2246.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23083650

372. Gokce, M.I., et al. Comparison of imaging modalities for detection of residual fragments and prediction of stone related events following percutaneous nephrolitotomy. Int Braz J Urol, 2015. 41: 86.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25928513

373. Beck, E.M., et al. The fate of residual fragments after extracorporeal shock wave lithotripsy monotherapy of infection stones. J Urol, 1991. 145: 6.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1984100

374. El-Nahas, A.R., et al. Predictors of clinical significance of residual fragments after extracorporeal shockwave lithotripsy for renal stones. J Endourol, 2006. 20: 870.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17144853

375. Buchholz, N.P., et al. Minor residual fragments after extracorporeal shockwave lithotripsy: spontaneous clearance or risk factor for recurrent stone formation? J Endourol, 1997. 11: 227.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9376838
UROLITHIASIS - LIMITED UPDATE MARCH 2020 77

376. Tsai, Y.L., et al. Comparative study of conservative and surgical management for symptomatic moderate and severe hydronephrosis in pregnancy: a prospective randomized study. Acta Obstet Gynecol Scand, 2007. 86: 1047.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17712643

377. Mokhmalji, H., et al. Percutaneous nephrostomy versus ureteral stents for diversion of hydronephrosis caused by stones: a prospective, randomized clinical trial. J Urol, 2001. 165: 1088.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11257644

378. Ngai, H.Y., et al. Double-J ureteric stenting in pregnancy: A single-centre experience from Iraq. Arab J Urol, 2013. 11: 148.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26558073

379. Ishii, H., et al. Current status of ureteroscopy for stone disease in pregnancy. Urolithiasis, 2014. 42: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24374899

380. Teleb, M., et al. Definitive ureteroscopy and intracorporeal lithotripsy in treatment of ureteral calculi during pregnancy. Arab J Urol, 2014. 12: 299.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26019966

381. Holmes, D.G., et al. Long-term complications related to the modified Indiana pouch. Urology, 2002. 60: 603.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12385916

382. Yang, W.J., et al. Long-term effects of ileal conduit urinary diversion on upper urinary tract in bladder cancer. Urology, 2006. 68: 324.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16904445

383. Assimos, D.G. Nephrolithiasis in patients with urinary diversion. J Urol, 1996. 155: 69.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7490901

384. Cohen, T.D., et al. Long-term incidence and risks for recurrent stones following contemporary management of upper tract calculi in patients with a urinary diversion. J Urol, 1996. 155: 62.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7490899

385. Deliveliotis, C., et al. Shockwave lithotripsy for urinary stones in patients with urinary diversion after radical cystectomy. J Endourol, 2002. 16: 717.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12542873

386. Stein, J.P., et al. Complications of the afferent antireflux valve mechanism in the Kock ileal reservoir. J Urol, 1996. 155: 1579.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8627827

387. Matlaga, B.R., et al. Computerized tomography guided access for percutaneous nephrostolithotomy. J Urol, 2003. 170: 45.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12796641

388. Hensle, T.W., et al. Preventing reservoir calculi after augmentation cystoplasty and continent urinary diversion: the influence of an irrigation protocol. BJU Int, 2004. 93: 585.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15008735

389. Raj, G.V., et al. The incidence of nephrolithiasis in patients with spinal neural tube defects. J Urol, 1999. 162: 1238.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458475

390. Gros, D.A., et al. Urolithiasis in spina bifida. Eur J Pediatr Surg, 1998. 8 Suppl 1: 68.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9926338

391. Kondo, A., et al. [Urolithiasis in those patients with myelodysplasia]. Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi, 2003. 94: 15.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12638200

392. Rendeli, C., et al. Latex sensitisation and allergy in children with myelomeningocele. Childs Nerv Syst, 2006. 22: 28.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15703967

393. Christman, M.S., et al. Morbidity and efficacy of ureteroscopic stone treatment in patients with neurogenic bladder. J Urol, 2013. 190: 1479.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23454151

394. Klingler, H.C., et al. Urolithiasis in allograft kidneys. Urology, 2002. 59: 344.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11880067

395. Harper, J.M., et al. Risk factors for calculus formation in patients with renal transplants. Br J Urol, 1994. 74: 147.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7921929

396. Cheungpasitporn, W., et al. Incidence of kidney stones in kidney transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. World J Transplant, 2016. 6: 790.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28058231

397. Gupta, M., et al. Treatment of stones associated with complex or anomalous renal anatomy. Urol Clin North Am, 2007. 34: 431. 78 UROLITHIASIS - LIMITED UPDATE MARCH 2020
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17678992

398. Challacombe, B., et al. Multimodal management of urolithiasis in renal transplantation. BJU Int, 2005. 96: 385.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16042735

399. Rifaioglu, M.M., et al. Percutaneous management of stones in transplanted kidneys. Urology, 2008. 72: 508.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18653217

400. Minon Cifuentes, J., et al. Percutaneous nephrolithotomy in transplanted kidney. Urology, 1991. 38: 232.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1887537

401. Wyatt, J., et al. Treatment outcomes for percutaneous nephrolithotomy in renal allografts. J Endourol, 2009. 23: 1821.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19814697

402. Del Pizzo, J.J., et al. Ureteroscopic evaluation in renal transplant recipients. J Endourol, 1998. 12: 135.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9607439

403. Basiri, A., et al. Ureteroscopic management of urological complications after renal transplantation. Scand J Urol Nephrol, 2006. 40: 53.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16452057

404. Lu, H.F., et al. Donor-gifted allograft urolithiasis: early percutaneous management. Urology, 2002. 59: 25.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11796274

405. Reeves, T., et al. Donor and post-transplant ureteroscopy for stone disease in patients with renal transplant: evidence from a systematic review. Curr Opin Urol, 2019. 29: 548.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30855381

406. Parkhomenko, E., et al. Percutaneous Management of Stone Containing Calyceal Diverticula: Associated Factors and Outcomes. J Urol, 2017. 198: 864.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28483573

407. Bas, O., et al. Management of calyceal diverticular calculi: a comparison of percutaneous nephrolithotomy and flexible ureterorenoscopy. Urolithiasis, 2015. 43: 155.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25249328

408. Gaur, D.D. Retroperitoneal endoscopic ureterolithotomy: our experience in 12 patients. J Endourol, 1993. 7: 501.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8124346

409. Gaur, D.D., et al. Retroperitoneal laparoscopic pyelolithotomy. J Urol, 1994. 151: 927.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8126827

410. Locke, D.R., et al. Extracorporeal shock-wave lithotripsy in horseshoe kidneys. Urology, 1990. 35: 407.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2336770

411. Gelet, A., et al. Endopyelotomy with the Acucise cutting balloon device. Early clinical experience. Eur Urol, 1997. 31: 389.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9187895

412. Faerber, G.J., et al. Retrograde treatment of ureteropelvic junction obstruction using the ureteral cutting balloon catheter. J Urol, 1997. 157: 454.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8996330

413. Berkman, D.S., et al. Treatment outcomes after endopyelotomy performed with or without simultaneous nephrolithotomy: 10-year experience. J Endourol, 2009. 23: 1409.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19694529

414. Nakada, S.Y., et al. Retrospective analysis of the effect of crossing vessels on successful retrograde endopyelotomy outcomes using spiral computerized tomography angiography. J Urol, 1998. 159: 62.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9400437

415. Skolarikos, A., et al. Ureteropelvic obstruction and renal stones: etiology and treatment. Urolithiasis, 2015. 43: 5.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25362543

416. Sas, D.J., et al. Increasing incidence of kidney stones in children evaluated in the emergency department. J Pediatr, 2010. 157: 132.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20362300

417. Dwyer, M.E., et al. Temporal trends in incidence of kidney stones among children: a 25-year population based study. J Urol, 2012. 188: 247.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22595060

418. Matlaga, B.R., et al. Epidemiologic insights into pediatric kidney stone disease. Urol Res, 2010. 38: 453.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20967433

419. Alfandary, H., et al. Increasing Prevalence of Nephrolithiasis in Association with Increased Body Mass Index in Children: A Population Based Study. J Urol, 2018. 199: 1044.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29061537

420. Novak, T.E., et al. Sex prevalence of pediatric kidney stone disease in the United States: an epidemiologic investigation. Urology, 2009. 74: 104.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19428065
UROLITHIASIS - LIMITED UPDATE MARCH 2020 79

421. Tasian, G.E., et al. Annual Incidence of Nephrolithiasis among Children and Adults in South Carolina from 1997 to 2012. Clin J Am Soc Nephrol, 2016. 11: 488.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26769765

422. Bevill, M., et al. The Modern Metabolic Stone Evaluation in Children. Urology, 2017. 101: 15.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27838366

423. Kovacevic, L., et al. From hypercalciuria to hypocitraturia--a shifting trend in pediatric urolithiasis? J Urol, 2012. 188: 1623.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22910255

424. Cambareri, G.M., et al. National multi-institutional cooperative on urolithiasis in children: Age is a significant predictor of urine abnormalities. J Pediatr Urol, 2015. 11: 218.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26119451

425. Braun, D.A., et al. Prevalence of Monogenic Causes in Pediatric Patients with Nephrolithiasis or Nephrocalcinosis. Clin J Am Soc Nephrol, 2016. 11: 664.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26787776

426. Kant, A.K., et al. Contributors of water intake in US children and adolescents: associations with dietary and meal characteristics--National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. Am J Clin Nutr, 2010. 92: 887.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20685949

427. Cogswell, M.E., et al. Vital signs: sodium intake among U.S. school-aged children - 2009-2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2014. 63: 789.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25211544

428. Clark, M.A., et al. Nutritional quality of the diets of US public school children and the role of the school meal programs. J Am Diet Assoc, 2009. 109: S44.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19166672

429. Andrioli, V., et al. Infant nephrolithiasis and nephrocalcinosis: Natural history and predictors of surgical intervention. J Pediatr Urol, 2017. 13: 355 e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28729176

430. Sas, D.J., et al. Clinical, demographic, and laboratory characteristics of children with nephrolithiasis. Urolithiasis, 2016. 44: 241.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26467033

431. Telli, O., et al. What happens to asymptomatic lower pole kidney stones smaller than 10 mm in children during watchful waiting? Pediatr Nephrol, 2017. 32: 853.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28070668

432. Dos Santos, J., et al. Outcome Analysis of Asymptomatic Lower Pole Stones in Children. J Urol, 2016. 195: 1289.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26926554

433. Dincel, N., et al. Are small residual stone fragments really insignificant in children? J Pediatr Surg, 2013. 48: 840.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23583144

434. Tian, D., et al. The efficacy and safety of adrenergic alpha-antagonists in treatment of distal ureteral stones in pediatric patients: A systematic review and meta-analysis. J Pediatr Surg, 2017. 52: 360.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27837990

435. Barreto, L., et al. Medical and surgical interventions for the treatment of urinary stones in children. Cochrane Database Syst Rev, 2018. 6: CD010784.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29859007

436. Lu, P., et al. The clinical efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy in pediatric urolithiasis: a systematic review and meta-analysis. Urolithiasis, 2015. 43: 199.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25721456

437. Dogan, H.S., et al. A new nomogram for prediction of outcome of pediatric shock-wave lithotripsy. J Pediatr Urol, 2015. 11: 84 e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25812469

438. Alsagheer, G., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) monotherapy in children: Predictors of successful outcome. J Pediatr Urol, 2017. 13: 515 e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28457667

439. Zeng, G., et al. Treatment of renal stones in infants: comparing extracorporeal shock wave lithotripsy and minipercutaneous nephrolithotomy. Urol Res, 2012. 40: 599.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22580634

440. Badawy, A.A., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy as first line treatment for urinary tract stones in children: outcome of 500 cases. Int Urol Nephrol, 2012. 44: 661.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22350835

441. Jee, J.Y., et al. Efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy in pediatric and adolescent urolithiasis. Korean J Urol, 2013. 54: 865.
80 UROLITHIASIS - LIMITED UPDATE MARCH 2020
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24363869

442. Cevik, B., et al. Procedural sedation and analgesia for pediatric shock wave lithotripsy: a 10 year experience of single institution. Urolithiasis, 2018. 46: 363.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28642966

443. Kumar, A., et al. A Single Center Experience Comparing Miniperc and Shockwave Lithotripsy for Treatment of Radiopaque 1-2 cm Lower Caliceal Renal Calculi in Children: A Prospective Randomized Study. J Endourol, 2015. 29: 805.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25633506

444. Wang, H.H., et al. Shock wave lithotripsy vs ureteroscopy: variation in surgical management of kidney stones at freestanding children's hospitals. J Urol, 2012. 187: 1402.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22341283

445. Jurkiewicz, B., et al. Ureterolithotripsy in a paediatric population: a single institution's experience. Urolithiasis, 2014. 42: 171.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24368682

446. Elsheemy, M.S., et al. Holmium:YAG laser ureteroscopic lithotripsy for ureteric calculi in children: predictive factors for complications and success. World J Urol, 2014. 32: 985.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23979150

447. Ishii, H., et al. Ureteroscopy for stone disease in the paediatric population: a systematic review. BJU Int, 2015. 115: 867.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25203925

448. Tanriverdi, O., et al. Comparison of ureteroscopic procedures with rigid and semirigid ureteroscopes in pediatric population: does the caliber of instrument matter? Pediatr Surg Int, 2010. 26: 733.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20521057

449. Dogan, H.S., et al. Factors affecting complication rates of ureteroscopic lithotripsy in children: results of multiinstitutional retrospective analysis by Pediatric Stone Disease Study Group of Turkish Pediatric Urology Society. J Urol, 2011. 186: 1035.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21784482

450. Gokce, M.I., et al. Effect of Prestenting on Success and Complication Rates of Ureterorenoscopy in Pediatric Population. J Endourol, 2016. 30: 850.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27189236

451. Ellison, J.S., et al. Risk factors for repeat surgical intervention in pediatric nephrolithiasis: A Pediatric Health Information System database study. J Pediatr Urol, 2018. 14: 245 e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29580730

452. Unsal, A., et al. Retrograde intrarenal surgery in infants and preschool-age children. J Pediatr Surg, 2011. 46: 2195.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22075358

453. Erkurt, B., et al. Treatment of renal stones with flexible ureteroscopy in preschool age children. Urolithiasis, 2014. 42: 241.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24374900

454. Suliman, A., et al. Flexible ureterorenoscopy to treat upper urinary tract stones in children. Urolithiasis, 2018.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30370467

455. Xiao, J., et al. Treatment of upper urinary tract stones with flexible ureteroscopy in children. Can Urol Assoc J, 2018.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30169147

456. Tiryaki, T., et al. Ureteroscopy for treatment of ureteral stones in children: factors influencing the outcome. Urology, 2013. 81: 1047.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23465154

457. Mokhless, I.A., et al. Retrograde intrarenal surgery monotherapy versus shock wave lithotripsy for stones 10 to 20 mm in preschool children: a prospective, randomized study. J Urol, 2014. 191: 1496.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24679882

458. Saad, K.S., et al. Percutaneous Nephrolithotomy vs Retrograde Intrarenal Surgery for Large Renal Stones in Pediatric Patients: A Randomized Controlled Trial. J Urol, 2015. 194: 1716.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26165587

459. Pelit, E.S., et al. Comparison of Mini-percutaneous Nephrolithotomy and Retrograde Intrarenal Surgery in Preschool-aged Children. Urology, 2017. 101: 21.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27818164

460. Bas, O., et al. Comparison of Retrograde Intrarenal Surgery and Micro-Percutaneous Nephrolithotomy in Moderately Sized Pediatric Kidney Stones. J Endourol, 2016. 30: 765.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26983791

461. Chen, Y., et al. Percutaneous nephrolithotomy versus retrograde intrarenal surgery for pediatric patients with UROLITHIASIS - LIMITED UPDATE MARCH 2020 81 upper urinary stones: a systematic review and meta-analysis. Urolithiasis, 2018.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29368009

462. Cicekbilek, I., et al. Effect of percutaneous nephrolithotomy on renal functions in children: assessment by quantitative SPECT of (99m)Tc-DMSA uptake by the kidneys. Ren Fail, 2015. 37: 1118.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26067745

463. Celik, H., et al. Comparison of the results of pediatric percutaneous nephrolithotomy with different sized instruments. Urolithiasis, 2017. 45: 203.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27155829

464. Dombrovskiy, V., et al. Percutaneous Nephrolithotomy in Children: Analysis of Nationwide Hospitalizations and Short-Term Outcomes for the United States, 2001-2014. J Endourol, 2018. 32: 912.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30113212

465. Senocak, C., et al. Predictive factors of bleeding among pediatric patients undergoing percutaneous nephrolithotomy. Urolithiasis, 2018. 46: 383.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28702679

466. Jones, P., et al. Role of Minimally Invasive Percutaneous Nephrolithotomy Techniques-Micro and Ultra-Mini PCNL (<15F) in the Pediatric Population: A Systematic Review. J Endourol, 2017. 31: 816.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28478724

467. Guven, S., et al. Percutaneous nephrolithotomy in children in different age groups: data from the Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) Percutaneous Nephrolithotomy Global Study. BJU Int, 2013. 111: 148.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22578216

468. Onal, B., et al. Factors affecting complication rates of percutaneous nephrolithotomy in children: results of a multi-institutional retrospective analysis by the Turkish pediatric urology society. J Urol, 2014. 191: 777.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24095906

469. Aghamir, S.M., et al. Comparing Bleeding Complications of Double and Single Access Totally Tubeless PCNL: Is It Safe to Obtain More Accesses? Urol Int, 2016. 96: 73.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26021886

470. Iqbal, N., et al. Comparison of outcomes of tubed versus tubeless percutaneous nephrolithotomy in children: A single center study. Turk J Urol, 2018. 44: 56.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29484229

471. Samad, L., et al. Does percutaneous nephrolithotomy in children cause significant renal scarring? J Pediatr Urol, 2007. 3: 36.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18947696

472. Modi, P.K., et al. Pediatric hospitalizations for upper urinary tract calculi: Epidemiological and treatment trends in the United States, 2001-2014. J Pediatr Urol, 2018. 14: 13 e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28966022

473. Agrawal, V., et al. Laparoscopic management of pediatric renal and ureteric stones. J Pediatr Urol, 2013. 9: 230.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22498008

474. Srivastava, A., et al. Laparoscopic Ureterolithotomy in Children: With and Without Stent - Initial Tertiary Care Center Experience with More Than 1-Year Follow-Up. Eur J Pediatr Surg, 2017. 27: 150.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26878339

475. Lee, R.S., et al. Early results of robot assisted laparoscopic lithotomy in adolescents. J Urol, 2007. 177: 2306.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17509345

476. Parks, J.H., et al. A single 24-hour urine collection is inadequate for the medical evaluation of nephrolithiasis. J Urol, 2002. 167: 1607.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11912373

477. Nayan, M., et al. Variations between two 24-hour urine collections in patients presenting to a tertiary stone clinic. Can Urol Assoc J, 2012. 6: 30.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22396364

478. Ferraz, R.R., et al. Preservation of urine samples for metabolic evaluation of stone-forming patients. Urol Res, 2006. 34: 329.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16896690

479. Porowski, T., et al. Assessment of Lithogenic Risk in Children Based on a Morning Spot Urine Sample. J Urol, 2010. 184: 2103.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20850811

480. Coe, F.L., et al. Kidney stone disease. J Clin Invest, 2005. 115: 2598.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16200192

481. Norman, R.W., et al. When should patients with symptomatic urinary stone disease be evaluated metabolically? J Urol, 1984. 132: 1137.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/650280482
UROLITHIASIS - LIMITED UPDATE MARCH 2020

482. Urine evaluation (In: Evaluation of the stone former), in 2ND International Consultation on Stone Disease, H.M. Assimos D. Chew B, Hautmann R, Holmes R, Williams J, Wolf JS, Editor. 2007, Health Publications.

483. Hesse A, T.H., Jahnen A., Urinary Stones: Diagnosis, Treatment and Prevention of Recurrence., In: Uric acid stones. 2002, S Karger AG,: Basel.

484. Tiselius, H.G. Standardized estimate of the ion activity product of calcium oxalate in urine from renal stone formers. Eur Urol, 1989. 16: 48.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2714318

485. Ackermann, D., et al. Use of the computer program EQUIL to estimate pH in model solutions and human urine. Urol Res, 1989. 17: 157.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2749945

486. Kavanagh, J.P., et al. Why does the Bonn Risk Index discriminate between calcium oxalate stone formers and healthy controls? J Urol, 2006. 175: 766.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16407047

487. Rodgers AL, et al. JESS: What can it teach us?, In: Proceedings of Renal Stone Disease 1st Annual International Urolithiasis Research Symposium, 2-3 November 2006., J.L.a.J.W. AP Evan, Jr, Editor. 2007, American Institute of Physics: Melville, New York

488. Hoppe, B., et al. Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis. Pediatr Nephrol, 2010. 25: 403.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19104842

489. Borghi, L., et al. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. J Urol, 1996. 155: 839.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8583588

490. Sarica, K., et al. The effect of calcium channel blockers on stone regrowth and recurrence after shock wave lithotripsy. Urol Res, 2006. 34: 184.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16463053

491. Fink, H.A., et al. Diet, fluid, or supplements for secondary prevention of nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Eur Urol, 2009. 56: 72.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19321253

492. Bao, Y., et al. Water for preventing urinary stones. Cochrane Database Syst Rev, 2012: Cd004292.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22696340

493. Siener, R., et al. Dietary risk factors for hyperoxaluria in calcium oxalate stone formers. Kidney Int, 2003. 63: 1037.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12631085

494. Wabner, C.L., et al. Effect of orange juice consumption on urinary stone risk factors. J Urol, 1993. 149: 1405.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8501777

495. Gettman, M.T., et al. Effect of cranberry juice consumption on urinary stone risk factors. J Urol, 2005. 174: 590.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16006907

496. Shuster, J., et al. Soft drink consumption and urinary stone recurrence: a randomized prevention trial. J Clin Epidemiol, 1992. 45: 911.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1624973

497. Fink, H.A., et al. Medical management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Guideline. Ann Intern Med, 2013. 158: 535.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23546565

498. Kocvara, R., et al. A prospective study of nonmedical prophylaxis after a first kidney stone. BJU Int, 1999. 84: 393.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10468751

499. Hess, B., et al. Effects of a 'common sense diet' on urinary composition and supersaturation in patients with idiopathic calcium urolithiasis. Eur Urol, 1999. 36: 136.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10420035

500. Ebisuno, S., et al. Results of long-term rice bran treatment on stone recurrence in hypercalciuric patients. Br J Urol, 1991. 67: 237.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1902388

501. Hiatt, R.A., et al. Randomized controlled trial of a low animal protein, high fiber diet in the prevention of recurrent calcium oxalate kidney stones. Am J Epidemiol, 1996. 144: 25.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8659482

502. Dussol, B., et al. A randomized trial of low-animal-protein or high-fiber diets for secondary prevention of calcium nephrolithiasis. Nephron Clin Pract, 2008. 110: c185.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18957869

503. Turney, B.W., et al. Diet and risk of kidney stones in the Oxford cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Eur J Epidemiol, 2014. 29: 363. UROLITHIASIS - LIMITED UPDATE MARCH 2020 83
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24752465

504. Asplin, J.R. The management of patients with enteric hyperoxaluria. Urolithiasis, 2016. 44: 33.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26645872

505. Auer, B.L., et al. The effect of ascorbic acid ingestion on the biochemical and physicochemical risk factors associated with calcium oxalate kidney stone formation. Clin Chem Lab Med, 1998. 36: 143.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9589801

506. Borghi, L., et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. N Engl J Med, 2002. 346: 77.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11784873

507. Curhan, G.C., et al. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. Ann Intern Med, 1997. 126: 497.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9092314

508. von Unruh, G.E., et al. Dependence of oxalate absorption on the daily calcium intake. J Am Soc Nephrol, 2004. 15: 1567.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15153567

509. Harris, S.S., et al. Effects of Hydration and Calcium Supplementation on Urine Calcium Concentration in Healthy Postmenopausal Women. J Am Coll Nutr, 2015. 34: 340.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25856469

510. Coe, F.L. Hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis. Adv Exp Med Biol, 1980. 128: 439.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7424690

511. Hyperuricosuric calcium stone disease, In: Kidney Stones: Medical and Surgical Management, Coe FL, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM, Eds. 1996, Lippincott-Raven: Philadelphia.

512. Siener, R., et al. The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation. Obes Res, 2004. 12: 106.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14742848

513. Madore, F., et al. Nephrolithiasis and risk of hypertension. Am J Hypertens, 1998. 11: 46.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9504449

514. Madore, F., et al. Nephrolithiasis and risk of hypertension in women. Am J Kidney Dis, 1998. 32: 802.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9820450

515. Pearle, M.S., et al., Medical management of urolithiasis. 2nd International consultation on Stone Disease, ed. K.S. Denstedt J. 2008.
http://www.icud.info/PDFs/Stone-Disease.pdf#page=56

516. Barcelo, P., et al. Randomized double-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis. J Urol, 1993. 150: 1761.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8230497

517. Hofbauer, J., et al. Alkali citrate prophylaxis in idiopathic recurrent calcium oxalate urolithiasis--a prospective randomized study. Br J Urol, 1994. 73: 362.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8199822

518. Ettinger, B., et al. Potassium-magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. J Urol, 1997. 158: 2069.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9366314

519. Lojanapiwat, B., et al. Alkaline citrate reduces stone recurrence and regrowth after shockwave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy. Int Braz J Urol, 2011. 37: 611.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22099273

520. Phillips, R., et al. Citrate salts for preventing and treating calcium containing kidney stones in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2015: CD010057.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26439475

521. Favus, M.J., et al. The effects of allopurinol treatment on stone formation on hyperuricosuric calcium oxalate stone-formers. Scand J Urol Nephrol Suppl, 1980. 53: 265.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6938003

522. Ettinger, B., et al. Randomized trial of allopurinol in the prevention of calcium oxalate calculi. N Engl J Med, 1986. 315: 1386.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3534570

523. Smith, M.J. Placebo versus allopurinol for renal calculi. J Urol, 1977. 117: 690.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/875139

524. Pearle, M.S., et al. Meta-analysis of randomized trials for medical prevention of calcium oxalate nephrolithiasis. J Endourol, 1999. 13: 679.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10608521

525. Cohen, T.D., et al. Clinical effect of captopril on the formation and growth of cystine calculi. J Urol, 1995. 154: 164.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/777641584
UROLITHIASIS - LIMITED UPDATE MARCH 2020

526. Coulthard, M.G., et al. The treatment of cystinuria with captopril. Am J Kidney Dis, 1995. 25: 661.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7702068

527. Goldfarb, D.S., et al. Randomized controlled trial of febuxostat versus allopurinol or placebo in individuals with higher urinary uric acid excretion and calcium stones. Clin J Am Soc Nephrol, 2013. 8: 1960.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23929928

528. Nouvenne, A., et al. New pharmacologic approach to patients with idiopathic calcium nephrolithiasis and high uricosuria: Febuxostat vs allopurinol. A pilot study. Eur J Int Med, 24: e64.
https://www.ejinme.com/article/S0953-6205(13)00364-6/fulltext

529. Jarrar, K., Boedeker, R. H. and Weidner, W. Struvite stones: long term follow up under metaphylaxis. Ann Urol (Paris), 1996. 30: 112.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8766146

530. Ettinger, B., et al. Chlorthalidone reduces calcium oxalate calculous recurrence but magnesium hydroxide does not. J Urol, 1988. 139: 679.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3280829

531. Prien, E.L., Sr., et al. Magnesium oxide-pyridoxine therapy for recurrent calcium oxalate calculi. J Urol, 1974. 112: 509.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4414543

532. Pinheiro, V.B., et al. The effect of sodium bicarbonate upon urinary citrate excretion in calcium stone formers. Urology, 2013. 82: 33.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23602798

533. Hoppe, B., et al. The primary hyperoxalurias. Kidney Int, 2009. 75: 1264.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19225556

534. Borghi, L., et al. Randomized prospective study of a nonthiazide diuretic, indapamide, in preventing calcium stone recurrences. J Cardiovasc Pharmacol, 1993. 22 Suppl 6: S78.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7508066

535. Brocks, P., et al. Do thiazides prevent recurrent idiopathic renal calcium stones? Lancet, 1981. 2: 124.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6113485

536. Mortensen, J.T., et al. Thiazides in the prophylactic treatment of recurrent idiopathic kidney stones. Int Urol Nephrol, 1986. 18: 265.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3533825

537. Laerum, E., et al. Thiazide prophylaxis of urolithiasis. A double-blind study in general practice. Acta Med Scand, 1984. 215: 383.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6375276

538. Ohkawa, M., et al. Thiazide treatment for calcium urolithiasis in patients with idiopathic hypercalciuria. Br J Urol, 1992. 69: 571.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1638340

539. Scholz, D., et al. Double-blind study with thiazide in recurrent calcium lithiasis. J Urol, 1982. 128: 903.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7176047

540. Nicar, M.J., et al. Use of potassium citrate as potassium supplement during thiazide therapy of calcium nephrolithiasis. J Urol, 1984. 131: 430.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6699979

541. Fernandez-Rodriguez, A., et al. [The role of thiazides in the prophylaxis of recurrent calcium lithiasis]. Actas Urol Esp, 2006. 30: 305.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16749588

542. Dolin, D.J., et al. Effect of cystine-binding thiol drugs on urinary cystine capacity in patients with cystinuria. J Endourol, 2005. 19: 429.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15865542

543. Chow, G.K., et al. Medical treatment of cystinuria: results of contemporary clinical practice. J Urol, 1996. 156: 1576.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8863541

544. Pak, C.Y., et al. Management of cystine nephrolithiasis with alpha-mercaptopropionylglycine. J Urol, 1986. 136: 1003.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3534301

545. Tekin, A., et al. Cystine calculi in children: the results of a metabolic evaluation and response to medical therapy. J Urol, 2001. 165: 2328.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11371943

546. Worcester, E.M., et al. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. Semin Nephrol, 2008. 28: 120.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18359393

547. Wolf, H., et al. Do thiazides prevent recurrent idiopathic renal calcium oxalate stones? Proc Eur Dial Transplant UROLITHIASIS - LIMITED UPDATE MARCH 2020 85 Assoc, 1983. 20: 477.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6361755

548. Johansson, G., et al. Effects of magnesium hydroxide in renal stone disease. J Am Coll Nutr, 1982. 1: 179.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6764473

549. Khan, S.R., et al. Magnesium oxide administration and prevention of calcium oxalate nephrolithiasis. J Urol, 1993. 149: 412.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8426432

550. Curhan, G.C., et al. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. N Engl J Med, 1993. 328: 833.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8441427

551. Hesse, A., et al. Causes of phosphate stone formation and the importance of metaphylaxis by urinary acidification: a review. World J Urol, 1999. 17: 308.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10552150

552. Silverberg, S.J., et al. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. N Engl J Med, 1999. 341: 1249.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10528034

553. Mollerup, C.L., et al. Risk of renal stone events in primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery: controlled retrospective follow up study. Bmj, 2002. 325: 807.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12376441

554. Evan, A.E., et al. Histopathology and surgical anatomy of patients with primary hyperparathyroidism and calcium phosphate stones. Kidney Int, 2008. 74: 223.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18449170

555. Rizzato, G., et al. Nephrolithiasis as a presenting feature of chronic sarcoidosis: a prospective study. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 1996. 13: 167.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8893387

556. Takei, K., et al. Oral calcium supplement decreases urinary oxalate excretion in patients with enteric hyperoxaluria. Urol Int, 1998. 61: 192.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9933846

557. Hoppe, B., et al. Diagnostic and therapeutic approaches in patients with secondary hyperoxaluria. Front Biosci, 2003. 8: e437.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12957811

558. Prezioso, D., et al. Dietary treatment of urinary risk factors for renal stone formation. A review of CLU Working Group. Arch Ital Urol Androl, 2015. 87: 105.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26150027

559. Domrongkitchaiporn, S., et al. Dosage of potassium citrate in the correction of urinary abnormalities in pediatric distal renal tubular acidosis patients. Am J Kidney Dis, 2002. 39: 383.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11840381

560. Maxwell, A.P., et al. Genetic renal abnormalities. Medicine, 2007. 35: 386.
https://www.medicinejournal.co.uk/article/S1357-3039(15)00093-6/pdf

561. Oliveira, B., et al. Genetic, pathophysiological, and clinical aspects of nephrocalcinosis. Am J Physiol Renal Physiol, 2016. 311: F1243.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27605580

562. Mandel, N.S., et al. Urinary tract stone disease in the United States veteran population. II. Geographical analysis of variations in composition. J Urol, 1989. 142: 1516.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2585627

563. Cameron, M.A., et al. Uric acid nephrolithiasis. Urol Clin North Am, 2007. 34: 335.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17678984

564. Kim, S., et al. Development of Nephrolithiasis in Asymptomatic Hyperuricemia: A Cohort Study. Am J Kidney Dis, 2017. 70: 173.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28410765

565. Millman, S., et al. Pathogenesis and clinical course of mixed calcium oxalate and uric acid nephrolithiasis. Kidney Int, 1982. 22: 366.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7176335

566. Pak, C.Y., et al. Biochemical distinction between hyperuricosuric calcium urolithiasis and gouty diathesis. Urology, 2002. 60: 789.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12429297

567. Chou, Y.H., et al. Clinical study of ammonium acid urate urolithiasis. Kaohsiung J Med Sci, 2012. 28: 259.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22531304

568. Wagner, C.A., et al. Urinary pH and stone formation. J Nephrol, 2010. 23 Suppl 16: S165.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2117087586
UROLITHIASIS - LIMITED UPDATE MARCH 2020

569. Miano, R., et al. Stones and urinary tract infections. Urol Int, 2007. 79 Suppl 1: 32.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17726350

570. Rodman JS, et al. Diagnosis and treatment of uric acid calculi., In: Kidney Stones. Medical and Surgical Management, Coe FL, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM., Eds. 1996, Lippincott-Raven: Philadelphia.

571. Low, R.K., et al. Uric acid-related nephrolithiasis. Urol Clin North Am, 1997. 24: 135.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9048857

572. Shekarriz, B., et al. Uric acid nephrolithiasis: current concepts and controversies. J Urol, 2002. 168: 1307.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12352383

573. Wilcox, W.R., et al. Solubility of uric acid and monosodium urate. Med Biol Eng, 1972. 10: 522.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5074854

574. Mattle, D., et al. Preventive treatment of nephrolithiasis with alkali citrate--a critical review. Urol Res, 2005. 33: 73.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15875173

575. Marchini, G.S., et al. Gout, stone composition and urinary stone risk: a matched case comparative study. J Urol, 2013. 189: 1334.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23022002

576. Kramer, G., et al. Role of bacteria in the development of kidney stones. Curr Opin Urol, 2000. 10: 35.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10650513

577. Gettman, M.T., et al. Struvite stones: diagnosis and current treatment concepts. J Endourol, 1999. 13: 653.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10608517

578. Bichler, K.H., et al. Urinary infection stones. Int J Antimicrob Agents, 2002. 19: 488.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12135839

579. Carpentier, X., et al. Relationships between carbonation rate of carbapatite and morphologic characteristics of calcium phosphate stones and etiology. Urology, 2009. 73: 968.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19394492

580. Thompson, R.B., et al. Bacteriology of infected stones. Urology, 1973. 2: 627.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4587909

581. McLean, R.J., et al. The ecology and pathogenicity of urease-producing bacteria in the urinary tract. Crit Rev Microbiol, 1988. 16: 37.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3053050

582. Wong HY, et al. Medical management and prevention of struvite stones, In: Kidney Stones: Medical and Surgical Management, Coe & F.M. FL, Pak CYC, Parks JH, Preminger GM., Editors. 1996, Lippincott-Raven: Philadelphia.

583. Wall, I., et al. Long-term acidification of urine in patients treated for infected renal stones. Urol Int, 1990. 45: 336.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2288050

584. Griffith, D.P., et al. Randomized, double-blind trial of Lithostat (acetohydroxamic acid) in the palliative treatment of infection-induced urinary calculi. Eur Urol, 1991. 20: 243.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1726639

585. Williams, J.J., et al. A randomized double-blind study of acetohydroxamic acid in struvite nephrolithiasis. N Engl J Med, 1984. 311: 760.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6472365

586. Milliner, D.S., et al. Urolithiasis in pediatric patients. Mayo Clin Proc, 1993. 68: 241.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8474265

587. Rogers, A., et al. Management of cystinuria. Urol Clin North Am, 2007. 34: 347.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17678985

588. Dello Strologo, L., et al. Comparison between SLC3A1 and SLC7A9 cystinuria patients and carriers: a need for a new classification. J Am Soc Nephrol, 2002. 13: 2547.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12239244

589. Lee, W.S., et al. Cloning and chromosomal localization of a human kidney cDNA involved in cystine, dibasic, and neutral amino acid transport. J Clin Invest, 1993. 91: 1959.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8486766

590. Knoll, T., et al. Cystinuria in childhood and adolescence: recommendations for diagnosis, treatment, and followup. Pediatr Nephrol, 2005. 20: 19.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15602663

591. Finocchiaro, R., et al. Usefulness of cyanide-nitroprusside test in detecting incomplete recessive heterozygotes for cystinuria: a standardized dilution procedure. Urol Res, 1998. 26: 401.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9879820

592. Nakagawa, Y., et al. Clinical use of cystine supersaturation measurements. J Urol, 2000. 164: 1481.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025687

593. Fjellstedt, E., et al. Cystine analyses of separate day and night urine as a basis for the management of patients with homozygous cystinuria. Urol Res, 2001. 29: 303. UROLITHIASIS - LIMITED UPDATE MARCH 2020 87
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11762791

594. Ng, C.S., et al. Contemporary management of cystinuria. J Endourol, 1999. 13: 647.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10608516

595. Biyani, C.S., et al. Cystinuria—diagnosis and management. EAU-EBU Update Series 2006. 4: 175.
http://eu-acme.org/europeanurology/upload_articles/Cystinuria.pdf

596. Edvardsson, V.O., et al. Comparison of the effect of allopurinol and febuxostat on urinary 2,8-dihydroxyadenine excretion in patients with Adenine phosphoribosyltransferase deficiency (APRTd): A clinical trial. Eur J Intern Med, 2018. 48: 75.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29241594

597. Matlaga, B.R., et al. Drug-induced urinary calculi. Rev Urol, 2003. 5: 227.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16985842

598. Beltrami, P., et al. The endourological treatment of renal matrix stones. Urol Int, 2014. 93: 394.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24969358

599. Nakagawa, Y., et al. A modified cyanide-nitroprusside method for quantifying urinary cystine concentration that corrects for creatinine interference. Clin Chim Acta, 1999. 289: 57.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10556653

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К КЛИНИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО КАМНЯМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

1. Skolarikos, A., et al. Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU guidelines. Eur Urol, 2015. 67: 750.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25454613

2. Turk, C., et al. EAU Guidelines on Diagnosis and Conservative Management of Urolithiasis. Eur Urol, 2016. 69: 468.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26318710

3. Turk, C., et al. EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis. Eur Urol, 2016. 69: 475.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26344917

4. Donaldson, J.F., et al. Treatment of Bladder Stones in Adults and Children: A Systematic Review and 12 BLADDER STONES - LIMITED UPDATE MARCH 2020 Meta-analysis on Behalf of the European Association of Urology Urolithiasis Guideline Panel. Eur Urol, 2019. 76: 352.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31311676

5. Balshem, H., et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol, 2011. 64: 401.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21208779

6. Guyatt, G.H., et al. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? BMJ, 2008. 336: 995.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456631

7. Guyatt, G.H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336: 924.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948

8. Phillips, B., et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick 2009. 1998 https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidencemarch-2009/
9. Schwartz, B.F., et al. The vesical calculus. Urol Clin North Am, 2000. 27: 333. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10778475
10. Kum, F., et al. Do stones still kill? An analysis of death from stone disease 1999-2013 in England and Wales. BJU Int, 2016. 118: 140. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26765522
11. Ramello, A., et al. Epidemiology of nephrolithiasis. J Nephrol, 2000. 13 Suppl 3: S45. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11132032
12. Halstead, S.B. Epidemiology of bladder stone of children: precipitating events. Urolithiasis, 2016. 44: 101. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26559057
13. Takasaki, E., et al. Chemical compositions of 300 lower urinary tract calculi and associated disorders in the urinary tract. Urol Int, 1995. 54: 89. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7538235
14. Naqvi, S.A., et al. Bladder stone disease in children: clinical studies. J Pak Med Assoc, 1984. 34: 94. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6429380
15. Philippou, P., et al. The management of bladder lithiasis in the modern era of endourology. Urology, 2012. 79: 980. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22119259
16. Lal, B., et al. Childhood bladder stones-an endemic disease of developing countries. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2015. 27: 17. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26182729
17. Douenias, R., et al. Predisposing factors in bladder calculi: Review of 100 cases. Urology, 1991. 37: 240. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2000681
18. Smith, J.M., et al. Vesical stone: the clinical features of 652 cases. Irish Med J, 1975. 68: 85. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1112692
19. Millan-Rodriguez, F., et al. Urodynamic findings before and after noninvasive management of bladder calculi. BJU Int, 2004. 93: 1267. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15180620
20. Yang, X., et al. The value of respective urodynamic parameters for evaluating the occurrence of complications linked to benign prostatic enlargement. Int Urol Nephrol, 2014. 46: 1761. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24811567
21. Childs, M.A., et al. Pathogenesis of bladder calculi in the presence of urinary stasis. J Urol, 2013. 189: 1347. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23159588
22. Türk, C., et al., EAU Guidelines on Urolithiasis, in European Association of Urology Guidelines. 2020, EAU Guidelines Office: Arnhem, The Netherlands. https://uroweb.org/guideline/urolithiasis/
23. Krambeck, A.E., et al. Experience with more than 1,000 holmium laser prostate enucleations for benign prostatic hyperplasia. J Urol, 2010. 183: 1105. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20092844
24. Mebust, W.K., et al. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. a cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. 1989. J Urol, 2002. 167: 999. BLADDER STONES - LIMITED UPDATE MARCH 2020 13 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11908420
25. Chen, Y., et al. Bladder stone incidence in persons with spinal cord injury: Determinants and trends, 1973-1996. Urology, 2001. 58: 665. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11711333
26. Hall, M.K., et al. Renal calculi in spinal cord-injured patient: association with reflux, bladder stones, and foley catheter drainage. Urology, 1989. 34: 126. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2789449
27. DeVivo, M.J., et al. The risk of bladder calculi in patients with spinal cord injuries. Arch Int Med, 1985. 145: 428. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3977510
28. Kohler-Ockmore, J., et al. Long-term catheterization of the bladder: prevalence and morbidity. Br J Urol, 1996. 77: 347. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8814836
29. Bansal, A., et al. Prospective randomized comparison of three endoscopic modalities used in treatment of bladder stones. Urologia, 2016. 83: 87. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27103095
30. Kawahara, T., et al. Correlation between the operation time using two different power settings of a Ho: YAG laser: laser power doesn't influence lithotripsy time. BMC Res Notes, 2013. 6: 80. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23510531
31. Liu, G., et al. Minimally invasive percutaneous suprapubic cystolithotripsy: An effective treatment for bladder stones with urethral strictures. Int J Clin Exp Med, 2016. 9: 19907. http://www.ijcem.com/files/ijcem0023634.pdf
32. Soliman, N.A., et al. Endemic bladder calculi in children. Pediatr Nephrol, 2017. 32: 1489. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27848095
33. Aurora, A.L., et al. Bladder stone disease of childhood. II. A clinico-pathological study. Acta Paediatr Scand, 1970. 59: 385. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5447682
34. Valyasevi, A., et al. Studies of bladder stone disease in Thailand. VI. Urinary studies in children, 2-10 years old, resident in a hypo- and hyperendemic area. Am J Clin Nutr, 1967. 20: 1362. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6074673
35. Al-Marhoon, M.S., et al. Comparison of Endourological and Open Cystolithotomy in the Management of Bladder Stones in Children. J Urol, 2009. 181: 2684. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19375100
36. Linsenmeyer, M.A., et al. Accuracy of bladder stone detection using abdominal x-ray after spinal cord injury. J Spinal Cord Med, 2004. 27: 438. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15648797
37. Bakin, S., et al. Accuracy of ultrasound versus computed tomography urogram in detecting urinary tract calculi. Med J Malaysia, 2015. 70: 238. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26358021
38. Ahmed, F.O., et al. A comparison between transabdominal ultrasonographic and cystourethroscopy findings in adult Sudanese patients presenting with haematuria. Int Urol Nephrol, 2014. 47: 223. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25374263
39. Babjuk, M., et al., EAU Guidelines on Non-musle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS), in European Association of Urology Guidelines 2020 edition. 2020, The European Association of Urology: Arnhem, The Netherlands. https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/
40. Johnson, E.K., et al. Are stone protocol computed tomography scans mandatory for children with suspected urinary calculi? Urology, 2011. 78: 662. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21722946

41. Passerotti, C., et al. Ultrasound versus computerized tomography for evaluating urolithiasis. J Urol, 2009. 182: 1829. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19692054
42. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103. Ann ICRP, 2007. 37: 2. http://www.icrp.org/publication.asp?id=ICRP%20Publication%20103
43. O'Connor, R.C., et al. Nonsurgical management of benign prostatic hyperplasia in men with bladder calculi. Urology, 2002. 60: 288. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12137828
44. Lopez, J.R., et al. Irrigating solutions in bladder stone dissolution. Drug Intell Clin Pharm, 1987. 21: 872. 14 BLADDER STONES - LIMITED UPDATE MARCH 2020 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3678056
45. Rodman, J.S., et al. Dissolution of uric acid calculi. J Urol, 1984. 131: 1039. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6726897
46. Rattan, K.N., et al. Catheterless and drainless open suprapubic cystolithotomy in children: A safe procedure. Pediatr Surg Int, 2006. 22: 255. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16416282
47. Singh, K.J., et al. Comparison of three different endoscopic techniques in management of bladder calculi. Indian J Urol, 2011. 27: 10. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21716932
48. Ozdemir A.T., et al. Randomized comparison of the transurethral use of nephroscope via amplatz sheath with cystoscope in transurethral cystolithotripsy of bladder stones in male patients. J Endourol, 2012. 26: A142.
49. Ener, K., et al. The randomized comparison of two different endoscopic techniques in the management of large bladder stones: Transurethral use of nephroscope or cystoscope? J Endourol, 2009. 23: 1151. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19530944
50. Wu, J.H., et al. Combined usage of Ho:YAG laser with monopolar resectoscope in the treatment of bladder stone and bladder outlet obstruction. Pak J Med Sci, 2014. 30: 908. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25097543
51. Razvi, H.A., et al. Management of Vesical Calculi: Comparison of Lithotripsy Devices. J Endourol, 1996. 10: 559. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8972793
52. Ercil, H., et al. Comparison of Ho:Yag laser and pneumatic lithotripsy combined with transurethral prostatectomy in high burden bladder stones with benign prostatic hyperplasia. Asian J Surg, 2016. 39: 238. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25937584
53. Javanmard, B., et al. Surgical Management of Vesical Stones in Children: A Comparison Between Open Cystolithotomy, Percutaneous Cystolithotomy and Transurethral Cystolithotripsy With Holmium-YAG Laser. J Lasers Med Sci, 2018. 9: 183. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30809329
54. Gangkak, G., et al. Pneumatic cystolithotripsy versus holmium:yag laser cystolithotripsy in the treatment of pediatric bladder stones: a prospective randomized study. Pediatr Surg Int, 2016. 32: 609. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26879752
55. Bhatia, V., et al. A comparative study of cystolithotripsy and extracorporeal shock wave therapy for bladder stones. Int Urol Nephrol, 1994. 26: 27. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8026920
56. Deswanto, I.A., et al. Management of bladder stones: The move towards non-invasive treatment. Med J Indonesia, 2017. 26: 128. http://mji.ui.ac.id/journal/index.php/mji/article/view/1602
57. Rizvi, S.A., et al. Management of pediatric urolithiasis in Pakistan: experience with 1,440 children. J Urol, 2003. 169: 634. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12544331
58. Autorino, R., et al. Perioperative Outcomes of Robotic and Laparoscopic Simple Prostatectomy: A European-American Multi-institutional Analysis. Eur Urol, 2015. 68: 86. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25484140
59. Matei, D.V., et al. Robot-assisted simple prostatectomy (RASP): does it make sense? BJU Int, 2012. 110: E972. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22607242
60. Philippou, P., et al. Prospective comparative study of endoscopic management of bladder lithiasis: Is prostate surgery a necessary adjunct? Urology, 2011. 78: 43. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21296391
61. Guo, R.Q., et al. Correlation of benign prostatic obstruction-related complications with clinical outcomes in patients after transurethral resection of the prostate. Kaohsiung J Med Sci, 2017. 33: 144. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28254117
62. Tangpaitoon, T., et al. Does Cystolitholapaxy at the Time of Holmium Laser Enucleation of the Prostate Affect Outcomes? Urology, 2017. 99: 192. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27637344
63. Ord, J., et al. Bladder management and risk of bladder stone formation in spinal cord injured BLADDER STONES - LIMITED UPDATE MARCH 2020 15 patients. J Urol, 2003. 170: 1734. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532765
64. Chen, H., et al. Can Bladder Irrigation Reduce the Morbidity of Bladder Stone in Patients with Spinal Cord Injury? Open J Urol, 2015. 5: 42. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4842518/
65. Awad, S.A., et al. Long-term results and complications of augmentation ileocystoplasty for idiopathic urge incontinence in women. British J Urol, 1998. 81: 569. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9598629
66. Blyth, B., et al. Lithogenic properties of enterocystoplasty. J Urol, 1992. 148: 575. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1640525
67. Flood, H.D., et al. Long-term results and complications using augmentation cystoplasty in reconstructive urology. Neurourol Urodyn, 1995. 14: 297. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7581466
68. Hayashi, Y., et al. Review of 86 Patients With Myelodysplasia and Neurogenic Bladder Who Underwent Sigmoidocolocystoplasty and Were Followed More Than 10 Years. J Urol, 2006. 176: 1806. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945655
69. Husmann, D.A. Long-term complications following bladder augmentations in patients with spina bifida: Bladder calculi, perforation of the augmented bladder and upper tract deterioration. Transl Androl Urol, 2016. 5: 3. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26904407
70. Nurse, D.E., et al. Stones in enterocystoplasties. British J Urol, 1996. 77: 684. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8689111
71. Shekarriz, B., et al. Surgical complications of bladder augmentation: Comparison between various enterocystoplasties in 133 patients. Urology, 2000. 55: 123. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10654908
72. Welk, B., et al. Population based assessment of enterocystoplasty complications in adults. J Urol, 2012. 188: 464. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22704106
73. Zhang, H., et al. Bladder stone formation after sigmoidocolocystoplasty: Statistical analysis of risk factors. J Pediatr Surg, 2005. 40: 407. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15750938

74. DeFoor, W., et al. Bladder calculi after augmentation cystoplasty: Risk factors and prevention strategies. J Urol, 2004. 172: 1964.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540766

75. Hanna, M.K., et al. Challenges in salvaging urinary continence following failed bladder exstrophy repair in a developing country. J Pediatr Urol, 2017. 13: 270.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28262536

76. Inouye, B.M., et al. Urologic complications of major genitourinary reconstruction in the exstrophyepispadias complex. J Pediatr Urol, 2014. 10: 680.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25082713

77. Kaefer, M., et al. Reservoir calculi: a comparison of reservoirs constructed from stomach and other enteric segments. J Urol, 1998. 160: 2187.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9817364

78. Kronner, K.M., et al. Bladder calculi in the pediatric augmented bladder. J Urol, 1998. 160: 1096.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9719284

79. Lima, S.V.C., et al. Nonsecretory Intestinocystoplasty: A 15-Year Prospective Study of 183 Patients. J Urol, 2008. 179: 1113.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18206934

80. Metcalfe, P.D., et al. What is the Need for Additional Bladder Surgery After Bladder Augmentation in Childhood? J Urol, 2006. 176: 1801.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945653

81. Novak, T.E., et al. Complications of complex lower urinary tract reconstruction in patients with neurogenic versus nonneurogenic bladder--is there a difference? J Urol, 2008. 180: 2629.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18951557

82. Palmer, L.S., et al. Urolithiasis in children following augmentation cystoplasty. J Urol, 1993. 150: 726.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8326634

83. Silver, R.I., et al. Urolithiasis in the exstrophy-epispadias complex. J Urol, 1997. 158: 1322.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/925820616
BLADDER STONES - LIMITED UPDATE MARCH 2020

84. Surer, I., et al. Continent urinary diversion and the exstrophy-epispadias complex. J Urol, 2003. 169: 1102.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576862

85. Wagstaff, K.E., et al. Blood and urine analysis in patients with intestinal bladders. British J Urol, 1991. 68: 311.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1913074

86. Wang, K., et al. Complications after sigmoidocolocystoplasty: Review of 100 cases at one institution. J Pediatr Surg, 1999. 34: 1672.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10591568

87. Schlomer, B.J., et al. Cumulative incidence of outcomes and urologic procedures after augmentation cystoplasty. J Pediatr Urol, 2014. 10: 1043.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24766857

88. Breda, A., et al. Percutaneous Cystolithotomy for Calculi in Reconstructed Bladders: Initial UCLA Experience. J Urol, 2010. 183: 1989.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20303534

89. Kisku, S., et al. Bladder calculi in the augmented bladder: A follow-up study of 160 children and adolescents. J Pediatr Urol, 2015. 11: 66.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25819600

90. Szymanski, K.M., et al. Cutting for stone in augmented bladders - What is the risk of recurrence and is it impacted by treatment modality? J Urol, 2014. 191: 1375.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24316089

91. Hensle, T.W., et al. Preventing reservoir calculi after augmentation cystoplasty and continent urinary diversion: the influence of an irrigation protocol. BJU Int, 2004. 93: 585.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15008735

92. Knap, M.M., et al. Early and late treatment-related morbidity following radical cystectomy. Scan J Urol Nephrol, 2004. 38: 153.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15204405

93. Turk, T.M., et al. Incidence of urolithiasis in cystectomy patients after intestinal conduit or continent urinary diversion. World J Urol, 1999. 17: 305.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10552149

94. Arai, Y., et al. Orthotopic ileal neobladder in male patients: Functional outcomes of 66 cases. Int J Urol, 1999. 6: 388.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10466450

95. Badawy, A.A., et al. Orthotopic diversion after cystectomy in women: A single-centre experience with a 10-year follow-up. Arab J Urol, 2011. 9: 267.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26579310

96. Ji, H., et al. Identification and management of emptying failure in male patients with orthotopic neobladders after radical cystectomy for bladder cancer. Urology, 2010. 76: 644.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20573379

97. Madbouly, K. Large orthotopic reservoir stone burden: Role of open surgery. Urol Ann, 2010. 2: 96.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20981195

98. Miyake, H., et al. Experience with various types of orthotopic neobladder in Japanese men: Longterm follow-up. Urol Int, 2010. 84: 34.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20173366

99. Moeen, A.M., et al. Management of neobladder complications: endoscopy comes first. Scan J Urol, 2017. 51: 146.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28635567

100. Simon, J., et al. Neobladder emptying failure in males: incidence, etiology and therapeutic options. J Urol, 2006. 176: 1468.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16952662

101. Stein, J.P., et al. The orthotopic T pouch ileal neobladder: Experience with 209 patients. J Urol, 2004. 172: 584.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247737

102. Stein, J.P., et al. Complications of the afferent antireflux valve mechanism in the Kock ileal reservoir. J Urol, 1996. 155: 1579.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8627827

103. Miyake, H., et al. Orthotopic sigmoid neobladder after radical cystectomy: Assessment of complications, functional outcomes and quality of life in 82 Japanese patients. BJU Int, 2010. 106: 412.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19888974
BLADDER STONES - LIMITED UPDATE MARCH 2020 17

104. Holmes, D.G., et al. Long-term complications related to the modified Indiana pouch. Urology, 2002. 60: 603.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12385916

105. Khalil, F., et al. Long-term follow-up after ileocaecal continent cutaneous urinary diversion (Mainz i pouch): A retrospective study of a monocentric experience. Arab J Urol, 2015. 13: 245.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26609442

106. Marien, T., et al. Characterization of Urolithiasis in Patients Following Lower Urinary Tract Reconstruction with Intestinal Segments. J Endourol, 2017. 31: 217.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27936931

107. Davis, W.B., et al. Percutaneous imaging-guided access for the treatment of calculi in continent urinary reservoirs. CardioVasc Int Radiol, 2002. 25: 119.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11901429

108. Paez, E., et al. Percutaneous treatment of calculi in reconstructed bladder. J Endourol, 2007. 21: 334.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17444782

109. Chung, S.-D., et al. A case-control study on the association between bladder cancer and prior bladder calculus. BMC Cancer, 2013. 13: 117.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23497224

110. Jhamb, M., et al. Urinary tract diseases and bladder cancer risk: a case-control study. Cancer Causes Contr, 2007. 18: 839.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17593531

111. La Vecchia, C., et al. Genital and urinary tract diseases and bladder cancer. Cancer Res, 1991. 51: 629.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1985779

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К КЛИНИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО ДЕТСКОЙ УРОЛОГИИ

1. Radmayr, C., et al. Management of undescended testes: European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology Guidelines. J Pediatr Urol, 2016.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28734950

2. Stein, R., et al. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. Eur Urol, 2015. 67: 546.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25477258

3. Tekgul, S., et al. EAU guidelines on vesicoureteral reflux in children. Eur Urol, 2012. 62: 534.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22698573

4. Stein, R., et al. EAU/ESPU guidelines on the management of neurogenic bladder in children and adolescent part I diagnostics and conservative treatment. Neurourol Urodyn, 2019.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31724222

5. PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020 103 5. Stein, R., et al. EAU/ESPU guidelines on the management of neurogenic bladder in children and adolescent part II operative management. Neurourol Urodyn, 2019.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31794087

6. Dogan, H.S., et al. Are EAU/ESPU pediatric urology guideline recommendations on neurogenic bladder well received by the patients? Results of a survey on awareness in spina bifida patients and caregivers. Neurourol Urodyn, 2019. 38: 1625.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31102557

7. Bogaert, G., et al. Practical recommendations of the EAU-ESPU guidelines committee for monosymptomatic enuresis-Bedwetting. Neurourol Urodyn, 2019.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31793066

8. Riedmiller, H., et al. EAU Guidelines on Paediatric Urology. Eur Urol, 2001. Nov; 40 (5): 589.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11752871

9. Guyatt, G.H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336: 924.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948

10. Guyatt, G.H., et al. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? Bmj, 2008. 336: 995.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456631

11. Phillips, B., et al. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. 1998. 2014.
https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/

12. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336: 1049.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467413

13. Morris, B.J., et al. Estimation of country-specific and global prevalence of male circumcision. Popul Health Metr, 2016. 14: 4.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26933388

14. Gairdner, D. The fate of the foreskin, a study of circumcision. Br Med J, 1949. 2: 1433.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15408299

15. Kuehhas, F.E., et al. Incidence of balanitis xerotica obliterans in boys younger than 10 years presenting with phimosis. Urol Int, 2013. 90: 439.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23296396

16. Celis, S., et al. Balanitis xerotica obliterans in children and adolescents: a literature review and clinical series. J Pediatr Urol, 2014. 10: 34.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24295833

17. Oster, J. Further fate of the foreskin. Incidence of preputial adhesions, phimosis, and smegma among Danish schoolboys. Arch Dis Child, 1968. 43: 200.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5689532

18. Palmer, L.S., et al., Management of abnormalities of the external genitalia in boys. In: Campbell-Walsh Urology. 11th ed. Vol. 4. 2016, Philadelphia.

19. Liu, J., et al. Is steroids therapy effective in treating phimosis? A meta-analysis. Int Urol Nephrol, 2016. 48: 335.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26725071

20. ter Meulen, P.H., et al. A conservative treatment of phimosis in boys. Eur Urol, 2001. 40: 196.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11528198

21. Elmore, J.M., et al. Topical steroid therapy as an alternative to circumcision for phimosis in boys younger than 3 years. J Urol, 2002. 168: 1746.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12352350

22. Zavras, N., et al. Conservative treatment of phimosis with fluticasone proprionate 0.05%: a clinical study in 1185 boys. J Pediatr Urol, 2009. 5: 181.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19097823

23. Moreno, G., et al. Topical corticosteroids for treating phimosis in boys. Cochrane Database Syst Rev, 2014: CD008973.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25180668

24. Reddy, S., et al. Local steroid therapy as the first-line treatment for boys with symptomatic phimosis - a longterm prospective study. Acta Paediatr, 2012. 101: e130.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22103624

25. Golubovic, Z., et al. The conservative treatment of phimosis in boys. Br J Urol, 1996. 78: 786.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8976781

26. Pileggi, F.O., et al. Is suppression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis significant during clinical treatment of phimosis? J Urol, 2010. 183: 2327.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20400146104
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020
27. Wu, X., et al. A report of 918 cases of circumcision with the Shang Ring: comparison between children and adults. Urology, 2013. 81: 1058.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23465168
28. Pedersini, P., et al. "Trident" preputial plasty for phimosis in childhood. J Pediatr Urol, 2017. 13: 278.e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28359779
29. Benson, M., et al. Prepuce sparing: Use of Z-plasty for treatment of phimosis and scarred foreskin. J Pediatr Urol, 2018. 14: 545.e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29909192
30. Miernik, A., et al. Complete removal of the foreskin--why? Urol Int, 2011. 86: 383.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21474914
31. Wiswell, T.E. The prepuce, urinary tract infections, and the consequences. Pediatrics, 2000. 105: 860.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10742334
32. Hiraoka, M., et al. Meatus tightly covered by the prepuce is associated with urinary infection. Pediatr Int, 2002. 44: 658.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12421265
33. To, T., et al. Cohort study on circumcision of newborn boys and subsequent risk of urinary-tract infection. Lancet, 1998. 352: 1813.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9851381
34. Ellison, J.S., et al. Pediatrics, 2018. 142.
https://www.Neonatal Circumcision and Urinary Tract Infections in Infants With Hydronephrosis.ncbi.nlm.nih. gov/pubmed/29880703
35. Ladenhauf, H.N., et al. Reduced bacterial colonisation of the glans penis after male circumcision in children--a prospective study. J Pediatr Urol, 2013. 9: 1137.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23685114
36. Larke, N.L., et al. Male circumcision and penile cancer: a systematic review and meta-analysis. Cancer Causes Contr, 2011. 22: 1097.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21695385
37. Thompson, H.C., et al. Report of the ad hoc task force on circumcision. Pediatrics, 1975. 56: 610.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1174384
38. American Academy of Pediatrics: Report of the Task Force on Circumcision. Pediatrics, 1989. 84: 388.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2664697
39. Elalfy, M.S., et al. Risk of bleeding and inhibitor development after circumcision of previously untreated or minimally treated severe hemophilia A children. Pediatr Hematol Oncol, 2012. 29: 485.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22866674
40. Karaman, M.I., et al. Circumcision in bleeding disorders: improvement of our cost effective method with diathermic knife. Urol J, 2014. 11: 1406.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24807751
41. Christakis, D.A., et al. A trade-off analysis of routine newborn circumcision. Pediatrics, 2000. 105: 246.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10617731
42. Griffiths, D.M., et al. A prospective survey of the indications and morbidity of circumcision in children. Eur Urol, 1985. 11: 184.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4029234
43. Morris, B.J., et al. A 'snip' in time: what is the best age to circumcise? BMC Pediatr, 2012. 12: 20.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22373281
44. Ross, J.H., Circumcision: Pro and con., in Pediatric urology for the general urologist. , J.S. Elder, Editor. 1996, Igaku-Shoin: New York.
45. Weiss, H.A., et al. Complications of circumcision in male neonates, infants and children: a systematic review. BMC Urol, 2010. 10: 2.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20158883
46. Homer, L., et al. Meatal stenosis in boys following circumcision for lichen sclerosus (balanitis xerotica obliterans). J Urol, 2014. 192: 1784.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24992332
47. Anand, A., et al. Mannitol for paraphimosis reduction. Urol Int, 2013. 90: 106.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23257575
48. DeVries, C.R., et al. Reduction of paraphimosis with hyaluronidase. Urology, 1996. 48: 464.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8804504
49. Hung, Y.C., et al. A Longitudinal Population Analysis of Cumulative Risks of Circumcision. J Surg Res, 2019. 233: 111.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30502236
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020 105
50. Sijstermans, K., et al. The frequency of undescended testis from birth to adulthood: a review. Int J Androl, 2008. 31: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17488243
51. Berkowitz, G.S., et al. Prevalence and natural history of cryptorchidism. Pediatrics, 1993. 92: 44.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8100060
52. Kaefer, M., et al. The incidence of intersexuality in children with cryptorchidism and hypospadias: stratification based on gonadal palpability and meatal position. J Urol, 1999. 162: 1003.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458421
53. Kollin, C., et al. Cryptorchidism: a clinical perspective. Pediatr Endocrinol Rev, 2014. 11 Suppl 2: 240.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24683948
54. Caesar, R.E., et al. The incidence of the cremasteric reflex in normal boys. J Urol, 1994. 152: 779.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7912745
55. Barthold, J.S., et al. The epidemiology of congenital cryptorchidism, testicular ascent and orchiopexy. J Urol, 2003. 170: 2396.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14634436
56. Turek, P.J., et al. The absent cryptorchid testis: surgical findings and their implications for diagnosis and etiology. J Urol, 1994. 151: 718.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7905931
57. Rabinowitz, R., et al. Late presentation of cryptorchidism: the etiology of testicular re-ascent. J Urol, 1997. 157: 1892.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9112557
58. Cendron, M., et al. Anatomical, morphological and volumetric analysis: a review of 759 cases of testicular maldescent. J Urol, 1993. 149: 570.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8094761
59. Braga, L.H., et al. Is there an optimal contralateral testicular cut-off size that predicts monorchism in boys with nonpalpable testicles? J Pediatr Urol, 2014. 10: 693.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25008806
60. Hurwitz, R.S., et al. How well does contralateral testis hypertrophy predict the absence of the nonpalpable testis? J Urol, 2001. 165: 588.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11176443

61. Elert, A., et al. Population-based investigation of familial undescended testis and its association with other urogenital anomalies. J Pediatr Urol, 2005. 1: 403.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18947580

62. Hrebinko, R.L., et al. The limited role of imaging techniques in managing children with undescended testes. J Urol, 1993. 150: 458.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8100860

63. Tasian, G.E., et al. Diagnostic performance of ultrasound in nonpalpable cryptorchidism: a systematic review and meta-analysis. Pediatrics, 2011. 127: 119.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21149435

64. Elder, J.S. Ultrasonography is unnecessary in evaluating boys with a nonpalpable testis. Pediatrics, 2002. 110: 748.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12359789

65. Wenzler, D.L., et al. What is the rate of spontaneous testicular descent in infants with cryptorchidism? J Urol, 2004. 171: 849.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14713841

66. Park, K.H., et al. Histological evidences suggest recommending orchiopexy within the first year of life for children with unilateral inguinal cryptorchid testis. Int J Urol, 2007. 14: 616.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17645605

67. Engeler, D.S., et al. Early orchiopexy: prepubertal intratubular germ cell neoplasia and fertility outcome. Urology, 2000. 56: 144.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10869645

68. Forest, M.G., et al. Undescended testis: comparison of two protocols of treatment with human chorionic gonadotropin. Effect on testicular descent and hormonal response. Horm Res, 1988. 30: 198.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2907898

69. Rajfer, J., et al. Hormonal therapy of cryptorchidism. A randomized, double-blind study comparing human chorionic gonadotropin and gonadotropin-releasing hormone. N Engl J Med, 1986. 314: 466.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2868413

70. Pyorala, S., et al. A review and meta-analysis of hormonal treatment of cryptorchidism. J Clin Endocrinol Metab, 1995. 80: 2795.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7673426106
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020

71. Rajfer, J., et al. The incidence of intersexuality in patients with hypospadias and cryptorchidism. J Urol, 1976. 116: 769.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12377

72. Lala, R., et al. Combined therapy with LHRH and HCG in cryptorchid infants. Eur J Pediatr, 1993. 152 Suppl 2: S31.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8101810

73. Forest, M.G., et al. Effects of human chorionic gonadotropin, androgens, adrenocorticotropin hormone, dexamethasone and hyperprolactinemia on plasma sex steroid-binding protein. Ann N Y Acad Sci, 1988. 538: 214.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2847619

74. Aycan, Z., et al. Evaluation of low-dose hCG treatment for cryptorchidism. Turk J Pediatr, 2006. 48: 228.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17172066

75. Hesse, V., et al. Three injections of human chorionic gonadotropin are as effective as ten injections in the treatment of cryptorchidism. Horm Res, 1988. 30: 193.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2907897

76. Hagberg, S., et al. Treatment of undescended testes with intranasal application of synthetic LH-RH. Eur J Pediatr, 1982. 139: 285.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6133757

77. Hadziselimovic, F., et al. Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone analogue after successful orchiopexy markedly improves the chance of fertility later in life. J Urol, 1997. 158: 1193.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9258170

78. Kollin, C., et al. Surgical treatment of unilaterally undescended testes: testicular growth after randomization to orchiopexy at age 9 months or 3 years. J Urol, 2007. 178: 1589.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17707045

79. Cortes, D., et al. Hormonal treatment may harm the germ cells in 1 to 3-year-old boys with cryptorchidism. J Urol, 2000. 163: 1290.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737531

80. Ritzen, E.M. Undescended testes: a consensus on management. Eur J Endocrinol, 2008. 159 Suppl 1: S87.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18728121

81. Novaes, H.F., et al. Single scrotal incision orchiopexy - a systematic review. Int Braz J Urol, 2013. 39: 305.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23849581

82. Docimo, S.G. The results of surgical therapy for cryptorchidism: a literature review and analysis. J Urol, 1995. 154: 1148.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7637073

83. Ziylan, O., et al. Failed orchiopexy. Urol Int, 2004. 73: 313.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15604574

84. Prentiss, R.J., et al. Undescended testis: surgical anatomy of spermatic vessels, spermatic surgical triangles and lateral spermatic ligament. J Urol, 1960. 83: 686.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14434738

85. Kozminski, D.J., et al. Orchiopexy without Transparenchymal Fixation Suturing: A 29-Year Experience. J Urol, 2015. 194: 1743.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26141850

86. Martin, J.M., et al. Is radiotherapy a good adjuvant strategy for men with a history of cryptorchism and stage I seminoma? Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. 76: 65.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19362785

87. Na, S.W., et al. Single scrotal incision orchiopexy for children with palpable low-lying undescended testis: early outcome of a prospective randomized controlled study. Korean J Urol, 2011. 52: 637.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22025961

88. Parsons, J.K., et al. The low scrotal approach to the ectopic or ascended testicle: prevalence of a patent processus vaginalis. J Urol, 2003. 169: 1832.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12686856

89. Wayne, C., et al. What is the ideal surgical approach for intra-abdominal testes? A systematic review. Pediatr Surg Int, 2015. 31: 327.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25663531

90. Cortesi, N., et al. Diagnosis of bilateral abdominal cryptorchidism by laparoscopy. Endoscopy, 1976. 8: 33.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16743

91. Jordan, G.H., et al. Laparoscopic single stage and staged orchiopexy. J Urol, 1994. 152: 1249.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7915336

92. Chandrasekharam, V.V. Laparoscopy vs inguinal exploration for nonpalpable undescended testis. Indian J Pediatr, 2005. 72: 1021.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16388149
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020 107

93. Snodgrass, W.T., et al. Scrotal exploration for unilateral nonpalpable testis. J Urol, 2007. 178: 1718.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17707015

94. Cisek, L.J., et al. Current findings in diagnostic laparoscopic evaluation of the nonpalpable testis. J Urol, 1998. 160: 1145.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9719296

95. Patil, K.K., et al. Laparoscopy for impalpable testes. BJU Int, 2005. 95: 704.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15784081

96. Elderwy, A.A., et al. Laparoscopic versus open orchiopexy in the management of peeping testis: a multiinstitutional prospective randomized study. J Pediatr Urol, 2014. 10: 605.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25042877

97. Kirsch, A.J., et al. Surgical management of the nonpalpable testis: the Children's Hospital of Philadelphia experience. J Urol, 1998. 159: 1340.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9507881

98. Fowler, R., et al. The role of testicular vascular anatomy in the salvage of high undescended testes. Aust N Z J Surg, 1959. 29: 92.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13849840

99. Koff, S.A., et al. Treatment of high undescended testes by low spermatic vessel ligation: an alternative to the Fowler-Stephens technique. J Urol, 1996. 156: 799.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8683787

100. Esposito, C., et al. Exploration of inguinal canal is mandatory in cases of non palpable testis if laparoscopy shows elements entering a closed inguinal ring. Eur J Pediatr Surg, 2010. 20: 138.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19746341

101. Radmayr, C., et al. Long-term outcome of laparoscopically managed nonpalpable testes. J Urol, 2003. 170: 2409.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14634439

102. Baker, L.A., et al. A multi-institutional analysis of laparoscopic orchidopexy. BJU Int, 2001. 87: 484.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11298039

103. Dave, S., et al. Open versus laparoscopic staged Fowler-Stephens orchiopexy: impact of long loop vas. J Urol, 2009. 182: 2435.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19765743

104. Wacksman, J., et al. Laparoscopically assisted testicular autotransplantation for management of the intraabdominal undescended testis. J Urol, 1996. 156: 772.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8683780

105. Penson, D., et al. Effectiveness of hormonal and surgical therapies for cryptorchidism: a systematic review. Pediatrics, 2013. 131: e1897.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23690511

106. Koni, A., et al. Histopathological evaluation of orchiectomy specimens in 51 late postpubertal men with unilateral cryptorchidism. J Urol, 2014. 192: 1183.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24840535

107. Trussell, J.C., et al. The relationship of cryptorchidism to fertility. Curr Urol Rep, 2004. 5: 142.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028208

108. Hadziselimovic, F., et al. The importance of both an early orchidopexy and germ cell maturation for fertility. Lancet, 2001. 358: 1156.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11597673

109. Lee, P.A. Fertility after cryptorchidism: epidemiology and other outcome studies. Urology, 2005. 66: 427.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16098371

110. Chua, M.E., et al. Hormonal therapy using gonadotropin releasing hormone for improvement of fertility index among children with cryptorchidism: a meta-analysis and systematic review. J Pediatr Surg, 2014. 49: 1659.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25475814

111. Coughlin, M.T., et al. Age at unilateral orchiopexy: effect on hormone levels and sperm count in adulthood. J Urol, 1999. 162: 986.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458417

112. Tasian, G.E., et al. Age at orchiopexy and testis palpability predict germ and Leydig cell loss: clinical predictors of adverse histological features of cryptorchidism. J Urol, 2009. 182: 704.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19539332

113. Dieckmann, K.P., et al. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. World J Urol, 2004. 22: 2.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15034740

114. Pettersson, A., et al. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. N Engl J Med, 2007. 356: 1835.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17476009

115. 108 PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020 115. Walsh, T.J., et al. Prepubertal orchiopexy for cryptorchidism may be associated with lower risk of testicular cancer. J Urol, 2007. 178: 1440.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17706709

116. Kapur, P., et al. Pediatric hernias and hydroceles. Pediatr Clin North Am, 1998. 45: 773.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9728185

117. Barthold, J.S., Abnormalities of the testis and scrotum and their surgical management, in Campbell-Walsh Urology, A.J. Wein & et al., Editors. 2012, Elsevier Saunders: Philadelphia.

118. Schneck, F.X., et al., Abnormalities of the testes and scrotum and their surgical management in Campbell's Urology, P.C. Walsh, A.B. Retik, E.D. Vaughan & A.J. Wein, Editors. 2002, WB Saunders: Philadelphia.

119. Rubenstein, R.A., et al. Benign intrascrotal lesions. J Urol, 2004. 171: 1765.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15076274

120. Lin, H.C., et al. Testicular teratoma presenting as a transilluminating scrotal mass. Urology, 2006. 67: 1290.e3.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16750249

121. Skoog, S.J. Benign and malignant pediatric scrotal masses. Pediatr Clin North Am, 1997. 44: 1229.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9326960

122. Koski, M.E., et al. Infant communicating hydroceles--do they need immediate repair or might some clinically resolve? J Pediatr Surg, 2010. 45: 590.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20223325

123. Stringer, M.D., et al., Patent processus vaginalis. , in Pediatric urology, J.P. Gearhart, R.C. Rink & P.D. Mouriquand, Editors. 2001, WB Saunders: Philadelphia.

124. Stylianos, S., et al. Incarceration of inguinal hernia in infants prior to elective repair. J Pediatr Surg, 1993. 28: 582.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8483072

125. Hall, N.J., et al. Surgery for hydrocele in children-an avoidable excess? J Pediatr Surg, 2011. 46: 2401.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22152892

126. Saad, S., et al. Ten-year review of groin laparoscopy in 1001 pediatric patients with clinical unilateral inguinal hernia: an improved technique with transhernia multiple-channel scope. J Pediatr Surg, 2011. 46: 1011.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21616272

127. Christensen, T., et al. New onset of hydroceles in boys over 1 year of age. Int J Urol, 2006. 13: 1425.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17083397

128. Alp, B.F., et al. Comparison of the inguinal and scrotal approaches for the treatment of communicating hydrocele in children. Kaohsiung J Med Sci, 2014. 30: 200.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24656161

129. Oh, J.H., et al. Hydrocelectomy via scrotal incision is a valuable alternative to the traditional inguinal approach for hydrocele treatment in boys. Investig Clin Urol, 2018. 59: 416.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30402575

130. Grimsby, G.M., et al. Non-absorbable sutures are associated with lower recurrence rates in laparoscopic percutaneous inguinal hernia ligation. J Pediatr Urol, 2015. 11: 275.e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26233553

131. Saka, R., et al. Safety and efficacy of laparoscopic percutaneous extraperitoneal closure for inguinal hernias and hydroceles in children: a comparison with traditional open repair. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2014. 24: 55.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24180356

132. Cavusoglu, Y.H., et al. Acute scrotum -- etiology and management. Indian J Pediatr, 2005. 72: 201.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15812112

133. Klin, B., et al. Epididymitis in childhood: a clinical retrospective study over 5 years. Isr Med Assoc J, 2001. 3: 833.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11729579

134. Makela, E., et al. A 19-year review of paediatric patients with acute scrotum. Scand J Surg, 2007. 96: 62.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17461315

135. McAndrew, H.F., et al. The incidence and investigation of acute scrotal problems in children. Pediatr Surg Int, 2002. 18: 435.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12415374

136. Sakellaris, G.S., et al. Acute epididymitis in Greek children: a 3-year retrospective study. Eur J Pediatr, 2008. 167: 765.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17786475

137. Varga, J., et al. Acute scrotal pain in children--ten years' experience. Urol Int, 2007. 78: 73.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17192737

138. Bingol-Kologlu, M., et al. An exceptional complication following appendectomy: acute inguinal and scrotal suppuration. Int Urol Nephrol, 2006. 38: 663.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17160451
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020 109

139. Dayanir, Y.O., et al. Epididymoorchitis mimicking testicular torsion in Henoch-Schonlein purpura. Eur Radiol, 2001. 11: 2267.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11702171

140. Diamond, D.A., et al. Neonatal scrotal haematoma: mimicker of neonatal testicular torsion. BJU Int, 2003. 91: 675.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12699483

141. Ha, T.S., et al. Scrotal involvement in childhood Henoch-Schonlein purpura. Acta Paediatr, 2007. 96: 552.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17306010

142. Hara, Y., et al. Acute scrotum caused by Henoch-Schonlein purpura. Int J Urol, 2004. 11: 578.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15242376

143. Klin, B., et al. Acute idiopathic scrotal edema in children--revisited. J Pediatr Surg, 2002. 37: 1200.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12149702

144. Krause, W. Is acute idiopathic scrotal edema in children a special feature of neutrophilic eccrine hidradenitis? Dermatology, 2004. 208: 86; author reply 86.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14730248

145. Matsumoto, A., et al. Torsion of the hernia sac within a hydrocele of the scrotum in a child. Int J Urol, 2004. 11: 789.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15379947

146. Myers, J.B., et al. Torsion of an indirect hernia sac causing acute scrotum. J Pediatr Surg, 2004. 39: 122.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14694389

147. Ng, K.H., et al. An unusual presentation of acute scrotum after appendicitis. Singapore Med J, 2002. 43: 365.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12437045

148. Singh, S., et al. Acute scrotum in children: a rare presentation of acute, non-perforated appendicitis. Pediatr Surg Int, 2003. 19: 298.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12682749

149. van Langen, A.M., et al. Acute idiopathic scrotal oedema: four cases and a short review. Eur J Pediatr, 2001. 160: 455.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11475590

150. Vlazakis, S., et al. Right acute hemiscrotum caused by insertion of an inflamed appendix. BJU Int, 2002. 89: 967.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12010250

151. D'Andrea, A., et al. US in the assessment of acute scrotum. Crit Ultrasound J, 2013. 5: S8.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23902859

152. Davis, J.E., et al. Scrotal emergencies. Emerg Med Clin North Am, 2011. 29: 469.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21782069

153. Jimoh, B.M., et al. Idiopathic scrotal hematoma in neonate: a case report and review of the literature. Case Rep Urol, 2014. 2014: 212914.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24982811

154. Matzek, B.A., et al. Traumatic testicular dislocation after minor trauma in a pediatric patient. J Emerg Med, 2013. 45: 537.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23899815

155. Wright, S., et al. Emergency ultrasound of acute scrotal pain. Eur J Emerg Med, 2015. 22: 2.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24910960

156. Yusuf, G.T., et al. A review of ultrasound imaging in scrotal emergencies. J Ultrasound, 2013. 16: 171.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24432171

157. Remer, E.M., et al. ACR Appropriateness Criteria (R) acute onset of scrotal pain--without trauma, without antecedent mass. Ultrasound Q, 2012. 28: 47.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22357246

158. Kadish, H.A., et al. A retrospective review of pediatric patients with epididymitis, testicular torsion, and torsion of testicular appendages. Pediatrics, 1998. 102: 73.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9651416

159. Sauvat, F., et al. [Age for testicular torsion?]. Arch Pediatr, 2002. 9: 1226.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12536102

160. Somekh, E., et al. Acute epididymitis in boys: evidence of a post-infectious etiology. J Urol, 2004. 171: 391.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665940

161. Yerkes, E.B., et al. Management of perinatal torsion: today, tomorrow or never? J Urol, 2005. 174: 1579.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16148656

162. Boettcher, M., et al. Clinical and sonographic features predict testicular torsion in children: a prospective study. BJU Int, 2013. 112: 1201.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23826981110
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020

163. Nelson, C.P., et al. The cremasteric reflex: a useful but imperfect sign in testicular torsion. J Pediatr Surg, 2003. 38: 1248.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12891505

164. Mushtaq, I., et al. Retrospective review of paediatric patients with acute scrotum. ANZ J Surg, 2003. 73: 55.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12534742

165. Murphy, F.L., et al. Early scrotal exploration in all cases is the investigation and intervention of choice in the acute paediatric scrotum. Pediatr Surg Int, 2006. 22: 413.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16602024

166. Baker, L.A., et al. An analysis of clinical outcomes using color doppler testicular ultrasound for testicular torsion. Pediatrics, 2000. 105: 604.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10699116

167. Gunther, P., et al. Acute testicular torsion in children: the role of sonography in the diagnostic workup. Eur Radiol, 2006. 16: 2527. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16724203
168. Kalfa, N., et al. Multicenter assessment of ultrasound of the spermatic cord in children with acute scrotum. J Urol, 2007. 177: 297. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17162068
169. Karmazyn, B., et al. Clinical and sonographic criteria of acute scrotum in children: a retrospective study of 172 boys. Pediatr Radiol, 2005. 35: 302. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15503003
170. Lam, W.W., et al. Colour Doppler ultrasonography replacing surgical exploration for acute scrotum: myth or reality? Pediatr Radiol, 2005. 35: 597. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15761770
171. Schalamon, J., et al. Management of acute scrotum in children--the impact of Doppler ultrasound. J Pediatr Surg, 2006. 41: 1377. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16863840
172. Pepe, P., et al. Does color Doppler sonography improve the clinical assessment of patients with acute scrotum? Eur J Radiol, 2006. 60: 120. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16730939
173. Kalfa, N., et al. Ultrasonography of the spermatic cord in children with testicular torsion: impact on the surgical strategy. J Urol, 2004. 172: 1692. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371792
174. Nussbaum Blask, A.R., et al. Color Doppler sonography and scintigraphy of the testis: a prospective, comparative analysis in children with acute scrotal pain. Pediatr Emerg Care, 2002. 18: 67. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11973493
175. Paltiel, H.J., et al. Acute scrotal symptoms in boys with an indeterminate clinical presentation: comparison of color Doppler sonography and scintigraphy. Radiology, 1998. 207: 223. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9530319
176. Terai, A., et al. Dynamic contrast-enhanced subtraction magnetic resonance imaging in diagnostics of testicular torsion. Urology, 2006. 67: 1278. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16765192
177. Yuan, Z., et al. Clinical study of scrotum scintigraphy in 49 patients with acute scrotal pain: a comparison with ultrasonography. Ann Nucl Med, 2001. 15: 225. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11545192
178. Karmazyn, B., et al. Duplex sonographic findings in children with torsion of the testicular appendages: overlap with epididymitis and epididymoorchitis. J Pediatr Surg, 2006. 41: 500. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16516624
179. Lau, P., et al. Acute epididymitis in boys: are antibiotics indicated? Br J Urol, 1997. 79: 797. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9158522
180. Abul, F., et al. The acute scrotum: a review of 40 cases. Med Princ Pract, 2005. 14: 177. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15863992
181. Cornel, E.B., et al. Manual derotation of the twisted spermatic cord. BJU Int, 1999. 83: 672. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10233577
182. Garel, L., et al. Preoperative manual detorsion of the spermatic cord with Doppler ultrasound monitoring in patients with intravaginal acute testicular torsion. Pediatr Radiol, 2000. 30: 41. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10663509
183. Sessions, A.E., et al. Testicular torsion: direction, degree, duration and disinformation. J Urol, 2003. 169: 663. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12544339
184. Visser, A.J., et al. Testicular function after torsion of the spermatic cord. BJU Int, 2003. 92: 200. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12887467
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020 111
185. Tryfonas, G., et al. Late postoperative results in males treated for testicular torsion during childhood. J Pediatr Surg, 1994. 29: 553. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8014814
186. Anderson, M.J., et al. Semen quality and endocrine parameters after acute testicular torsion. J Urol, 1992. 147: 1545. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1593686
187. Arap, M.A., et al. Late hormonal levels, semen parameters, and presence of antisperm antibodies in patients treated for testicular torsion. J Androl, 2007. 28: 528. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17287456
188. Mor, Y., et al. Testicular fixation following torsion of the spermatic cord--does it guarantee prevention of recurrent torsion events? J Urol, 2006. 175: 171. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16406900
189. Figueroa, V., et al. Comparative analysis of detorsion alone versus detorsion and tunica albuginea decompression (fasciotomy) with tunica vaginalis flap coverage in the surgical management of prolonged testicular ischemia. J Urol, 2012. 188: 1417. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22906680
190. Akcora, B., et al. The protective effect of darbepoetin alfa on experimental testicular torsion and detorsion injury. Int J Urol, 2007. 14: 846. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17760753
191. Aksoy, H., et al. Dehydroepiandrosterone treatment attenuates reperfusion injury after testicular torsion and detorsion in rats. J Pediatr Surg, 2007. 42: 1740. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17923206
192. Haj, M., et al. Effect of external scrotal cooling on the viability of the testis with torsion in rats. Eur Surg Res, 2007. 39: 160. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17341878
193. Unal, D., et al. Protective effects of trimetazidine on testicular ischemia-reperfusion injury in rats. Urol Int, 2007. 78: 356. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17495496
194. Yazihan, N., et al. Protective role of erythropoietin during testicular torsion of the rats. World J Urol, 2007. 25: 531. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17690891
195. Lian, B.S., et al. Factors Predicting Testicular Atrophy after Testicular Salvage following Torsion. Eur J Pediatr Surg, 2016. 26: 17. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26509312
196. Philip, J., et al. Mumps orchitis in the non-immune postpubertal male: a resurgent threat to male fertility? BJU Int, 2006. 97: 138. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16336344
197. Gielchinsky, I., et al. Pregnancy Rates after Testicular Torsion. J Urol, 2016. 196: 852. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27117442
198. Bergman, J.E., et al. Epidemiology of hypospadias in Europe: a registry-based study. World J Urol, 2015. 33: 2159. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25712311
199. Morera, A.M., et al. A study of risk factors for hypospadias in the Rhone-Alpes region (France). J Pediatr Urol, 2006. 2: 169. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18947603
200. Springer, A., et al. Worldwide prevalence of hypospadias. J Pediatr Urol, 2016. 12: 152 e1. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26810252

201. van der Zanden, L.F., et al. Exploration of gene-environment interactions, maternal effects and parent of origin effects in the etiology of hypospadias. J Urol, 2012. 188: 2354.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23088992

202. Fredell, L., et al. Heredity of hypospadias and the significance of low birth weight. J Urol, 2002. 167: 1423.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11832761

203. Lund, L., et al. Prevalence of hypospadias in Danish boys: a longitudinal study, 1977-2005. Eur Urol, 2009. 55: 1022.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19155122

204. Mouriquand, O.D., et al., Hypospadias., in Pediatric Urology, J. Gearhart, R. Rink & P.D.E. Mouriquand, Editors. 2001, WB Saunders: Philadelphia.

205. van Rooij, I.A., et al. Risk factors for different phenotypes of hypospadias: results from a Dutch case-control study. BJU Int, 2013. 112: 121.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23305310112
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020

206. Netto, J.M., et al. Hormone therapy in hypospadias surgery: a systematic review. J Pediatr Urol, 2013. 9: 971.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23602841

207. Chariatte, V., et al. Uroradiological screening for upper and lower urinary tract anomalies in patients with hypospadias: a systematic literature review. Evid Based Med, 2013. 18: 11.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22815315

208. Belman, A.B., Hypospadias and chordee, in Clinical Pediatric Urology A.B. Belman, L.R. King & S.A. Kramer, Editors. 2002, Martin Dunitz: London.

209. Malik, R.D., et al. Survey of pediatric urologists on the preoperative use of testosterone in the surgical correction of hypospadias. J Pediatr Urol, 2014.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24726783

210. Wright, I., et al. Effect of preoperative hormonal stimulation on postoperative complication rates after proximal hypospadias repair: a systematic review. J Urol, 2013. 190: 652.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23597451

211. Rynja, S.P., et al. Testosterone prior to hypospadias repair: Postoperative complication rates and long-term cosmetic results, penile length and body height. J Pediatr Urol, 2018. 14: 31.e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29174377

212. Paiva, K.C., et al. Biometry of the hypospadic penis after hormone therapy (testosterone and estrogen): A randomized, double-blind controlled trial. J Pediatr Urol, 2016. 12: 200.e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27321554

213. Chua, M.E., et al. Preoperative hormonal stimulation effect on hypospadias repair complications: Meta-analysis of observational versus randomized controlled studies. J Pediatr Urol, 2017. 13: 470.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28939350

214. Kaya, C., et al. The role of pre-operative androgen stimulation in hypospadias surgery. Transl Androl Urol, 2014. 3: 340.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26816790

215. Menon, P., et al. Outcome of urethroplasty after parenteral testosterone in children with distal hypospadias. J Pediatr Urol, 2017. 13: 292.e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28111208

216. Bush, N.C., et al. Age does not impact risk for urethroplasty complications after tubularized incised plate repair of hypospadias in prepubertal boys. J Pediatr Urol, 2013. 9: 252.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22542204

217. Perlmutter, A.E., et al. Impact of patient age on distal hypospadias repair: a surgical perspective. Urology, 2006. 68: 648.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16979730

218. Bhat, A., et al. Comparison of variables affecting the surgical outcomes of tubularized incised plate urethroplasty in adult and pediatric hypospadias. J Pediatr Urol, 2016. 12: 108 e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26778183

219. Castagnetti, M., et al. Surgical management of primary severe hypospadias in children: systematic 20-year review. J Urol, 2010. 184: 1469.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20727541

220. Baskin, L.S., et al. Changing concepts of hypospadias curvature lead to more onlay island flap procedures. J Urol, 1994. 151: 191.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8254812

221. Hollowell, J.G., et al. Preservation of the urethral plate in hypospadias repair: extended applications and further experience with the onlay island flap urethroplasty. J Urol, 1990. 143: 98.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2294275

222. Snodgrass, W., et al. Straightening ventral curvature while preserving the urethral plate in proximal hypospadias repair. J Urol, 2009. 182: 1720.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19692004

223. Braga, L.H., et al. Ventral penile lengthening versus dorsal plication for severe ventral curvature in children with proximal hypospadias. J Urol, 2008. 180: 1743.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18721961

224. el-Kassaby, A.W., et al. Modified tubularized incised plate urethroplasty for hypospadias repair: a long-term results of 764 patients. Urology, 2008. 71: 611.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18295308

225. El-Sherbiny, M.T., et al. Comprehensive analysis of tubularized incised-plate urethroplasty in primary and re-operative hypospadias. BJU Int, 2004. 93: 1057.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15142164

226. Orkiszewski, M., et al. Morphology and urodynamics after longitudinal urethral plate incision in proximal hypospadias repairs: long-term results. Eur J Pediatr Surg, 2004. 14: 35.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15024677
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020 113

227. Snodgrass, W.T., et al. Tubularized incised plate hypospadias repair for distal hypospadias. J Pediatr Urol, 2010. 6: 408.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17222659

228. Schwentner, C., et al. Interim outcome of the single stage dorsal inlay skin graft for complex hypospadias reoperations. J Urol, 2006. 175: 1872.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16600785

229. Ahmed, M., et al. Is combined inner preputial inlay graft with tubularized incised plate in hypospadias repair worth doing? J Pediatr Urol, 2015. 11: 229 e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26119452

230. Pippi Salle, J.L., et al. Proximal hypospadias: A persistent challenge. Single institution outcome analysis of three surgical techniques over a 10-year period. J Pediatr Urol, 2016. 12: 28 e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26279102

231. Meyer-Junghanel, L., et al. Experience with repair of 120 hypospadias using Mathieu's procedure. Eur J Pediatr Surg, 1995. 5: 355.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8773227

232. Pfistermuller, K.L., et al. Meta-analysis of complication rates of the tubularized incised plate (TIP) repair. J Pediatr Urol, 2015. 11: 54.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25819601

233. Snodgrass, W.T., et al. Urethral strictures following urethral plate and proximal urethral elevation during proximal TIP hypospadias repair. J Pediatr Urol, 2013. 9: 990.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23707201

234. Cambareri, G.M., et al. Hypospadias repair with onlay preputial graft: a 25-year experience with long-term follow-up. BJU Int, 2016. 118: 451.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26780179

235. Castagnetti, M., et al. Primary severe hypospadias: comparison of reoperation rates and parental perception of urinary symptoms and cosmetic outcomes among 4 repairs. J Urol, 2013. 189: 1508.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23154207

236. Kocvara, R., et al. Inlay-onlay flap urethroplasty for hypospadias and urethral stricture repair. J Urol, 1997. 158: 2142.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9366331

237. Perovic, S., et al. Onlay island flap urethroplasty for severe hypospadias: a variant of the technique. J Urol, 1994. 151: 711.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8308994

238. Catti, M., et al. Original Koyanagi urethroplasty versus modified Hayashi technique: outcome in 57 patients. J Pediatr Urol, 2009. 5: 300.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19457720

239. DeFoor, W., et al. Results of single staged hypospadias surgery to repair penoscrotal hypospadias with bifid scrotum or penoscrotal transposition. J Urol, 2003. 170: 1585.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501667

240. Hayashi, Y., et al. Neo-modified Koyanagi technique for the single-stage repair of proximal hypospadias. J Pediatr Urol, 2007. 3: 239.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18947743

241. Koyanagi, T., et al. One-stage repair of hypospadias: is there no simple method universally applicable to all types of hypospadias? J Urol, 1994. 152: 1232.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8072111

242. Ahmed, S., et al. Buccal mucosal graft for secondary hypospadias repair and urethral replacement. Br J Urol, 1997. 80: 328.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9284210

243. Bracka, A. Hypospadias repair: the two-stage alternative. Br J Urol, 1995. 76 Suppl 3: 31.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8535768

244. Lam, P.N., et al. 2-stage repair in infancy for severe hypospadias with chordee: long-term results after puberty. J Urol, 2005. 174: 1567.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16148653

245. Mokhless, I.A., et al. The multistage use of buccal mucosa grafts for complex hypospadias: histological changes. J Urol, 2007. 177: 1496.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382762

246. Stanasel, I., et al. Complications following Staged Hypospadias Repair Using Transposed Preputial Skin Flaps. J Urol, 2015. 194: 512.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25701546114
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020

247. Castagnetti, M., et al. Does Preputial Reconstruction Increase Complication Rate of Hypospadias Repair? 20-Year Systematic Review and Meta-Analysis. Front Pediatr, 2016. 4: 41.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27200322

248. Chalmers, D.J., et al. Distal hypospadias repair in infants without a postoperative stent. Pediatr Surg Int, 2015. 31: 287.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25475503

249. Hsieh, M.H., et al. Surgical antibiotic practices among pediatric urologists in the United States. J Pediatr Urol, 2011. 7: 192.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20537590

250. Kanaroglou, N., et al. Is there a role for prophylactic antibiotics after stented hypospadias repair? J Urol, 2013. 190: 1535.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23416639

251. Meir, D.B., et al. Is prophylactic antimicrobial treatment necessary after hypospadias repair? J Urol, 2004. 171: 2621.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15118434

252. Bush, N.C., et al. Glans size is an independent risk factor for urethroplasty complications after hypospadias repair. J Pediatr Urol, 2015. 11: 355 e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26320396

253. Lee, O.T., et al. Predictors of secondary surgery after hypospadias repair: a population based analysis of 5,000 patients. J Urol, 2013. 190: 251.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23376710

254. Braga, L.H., et al. Tubularized incised plate urethroplasty for distal hypospadias: A literature review. Indian J Urol, 2008. 24: 219.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19468401

255. Wang, F., et al. Systematic review and meta-analysis of studies comparing the perimeatal-based flap and tubularized incised-plate techniques for primary hypospadias repair. Pediatr Surg Int, 2013. 29: 811.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23793987

256. Wilkinson, D.J., et al. Outcomes in distal hypospadias: a systematic review of the Mathieu and tubularized incised plate repairs. J Pediatr Urol, 2012. 8: 307.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21159560

257. Leslie, B., et al. Critical outcome analysis of staged buccal mucosa graft urethroplasty for prior failed hypospadias repair in children. J Urol, 2011. 185: 1077.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21256520

258. Howe, A.S., et al. Management of 220 adolescents and adults with complications of hypospadias repair during childhood. Asian J Urol, 2017. 4: 14.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29264201

259. Spinoit, A.F., et al. Hypospadias repair at a tertiary care center: long-term followup is mandatory to determine the real complication rate. J Urol, 2013. 189: 2276.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23306089

260. Andersson, M., et al. Hypospadias repair with tubularized incised plate: Does the obstructive flow pattern resolve spontaneously? J Pediatr Urol, 2011. 7: 441.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20630805

261. Andersson, M., et al. Normalized Urinary Flow at Puberty after Tubularized Incised Plate Urethroplasty for Hypospadias in Childhood. J Urol, 2015. 194: 1407.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26087380

262. Gonzalez, R., et al. Importance of urinary flow studies after hypospadias repair: a systematic review. Int J Urol, 2011. 18: 757.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21883491

263. Hueber, P.A., et al. Long-term functional outcomes of distal hypospadias repair: a single center retrospective comparative study of TIPs, Mathieu and MAGPI. J Pediatr Urol, 2015. 11: 68 e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25824882

264. Perera, M., et al. Long-term urethral function measured by uroflowmetry after hypospadias surgery: comparison with an age matched control. J Urol, 2012. 188: 1457.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22906660

265. Holland, A.J., et al. HOSE: an objective scoring system for evaluating the results of hypospadias surgery. BJU Int, 2001. 88: 255.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11488741

266. van der Toorn, F., et al. Introducing the HOPE (Hypospadias Objective Penile Evaluation)-score: a validation study of an objective scoring system for evaluating cosmetic appearance in hypospadias patients. J Pediatr Urol, 2013. 9: 1006.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23491983
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020 115

267. Weber, D.M., et al. The Penile Perception Score: an instrument enabling evaluation by surgeons and patient selfassessment after hypospadias repair. J Urol, 2013. 189: 189.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23174225

268. Haid, B., et al. Penile appearance after hypospadias correction from a parent's point of view: Comparison of the hypospadias objective penile evaluation score and parents penile perception score. J Pediatr Urol, 2016. 12: 33.e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26725130

269. Krull, S., et al. Outcome after Hypospadias Repair: Evaluation Using the Hypospadias Objective Penile Evaluation Score. Eur J Pediatr Surg, 2018. 28: 268.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28505692

270. Moriya, K., et al. Long-term cosmetic and sexual outcome of hypospadias surgery: norm related study in adolescence. J Urol, 2006. 176: 1889.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945681

271. Rynja, S.P., et al. Functional, cosmetic and psychosexual results in adult men who underwent hypospadias correction in childhood. J Pediatr Urol, 2011. 7: 504.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21429804

272. Ortqvist, L., et al. Long-term followup of men born with hypospadias: urological and cosmetic results. J Urol, 2015. 193: 975.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25268894

273. Adams, J., et al. Reconstructive surgery for hypospadias: A systematic review of long-term patient satisfaction with cosmetic outcomes. Indian J Urol, 2016. 32: 93.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27127350

274. Sullivan, K.J., et al. Assessing quality of life of patients with hypospadias: A systematic review of validated patient-reported outcome instruments. J Pediatr Urol, 2017. 13: 19.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28089292

275. Nyirady, P., et al. Management of congenital penile curvature. J Urol, 2008. 179: 1495.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18295273

276. Baskin, L.S., et al. Neuroanatomical ontogeny of the human fetal penis. Br J Urol, 1997. 79: 628.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9126098

277. Ebbehoj, J., et al. Congenital penile angulation. Br J Urol, 1987. 60: 264.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3676675

278. Kelami, A. Congenital penile deviation and its treatment with the Nesbit-Kelami technique. Br J Urol, 1987. 60: 261.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3676674

279. Yachia, D., et al. The incidence of congenital penile curvature. J Urol, 1993. 150: 1478.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8411431

280. Hsieh, J.T., et al. Correction of congenital penile curvature using modified tunical plication with absorbable sutures: the long-term outcome and patient satisfaction. Eur Urol, 2007. 52: 261.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17234333

281. Sasso, F., et al. Penile curvature: an update for management from 20 years experience in a high volume centre. Urologia, 2016. 83: 130.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27103093

282. Gittes, R.F., et al. Injection technique to induce penile erection. Urology, 1974. 4: 473.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4418594

283. Schultheiss, D., et al. Congenital and acquired penile deviation treated with the essed plication method. Eur Urol, 2000. 38: 167.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10895008

284. Yachia, D. Modified corporoplasty for the treatment of penile curvature. J Urol, 1990. 143: 80.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2294269

285. Rehman, J., et al. Results of surgical treatment for abnormal penile curvature: Peyronie's disease and congenital deviation by modified Nesbit plication (tunical shaving and plication). J Urol, 1997. 157: 1288.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9120923

286. Poulsen, J., et al. Treatment of penile curvature--a retrospective study of 175 patients operated with plication of the tunica albuginea or with the Nesbit procedure. Br J Urol, 1995. 75: 370.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7735803

287. Leonardo, C., et al. Plication corporoplasty versus Nesbit operation for the correction of congenital penile curvature. A long-term follow-up. Int Urol Nephrol, 2012. 44: 55.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21559790116
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020

288. Cavallini, G., et al. Pilot study to determine improvements in subjective penile morphology and personal relationships following a Nesbit plication procedure for men with congenital penile curvature. Asian J Androl, 2008. 10: 512.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7

289. Vatne, V., et al. Functional results after operations of penile deviations: an institutional experience. Scand J Urol Nephrol Suppl, 1996. 179: 151.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8908683

290. Shaeer, O., et al. Shaeer's Corporal Rotation III: Shortening-Free Correction of Congenital Penile Curvature-The Noncorporotomy Technique. Eur Urol, 2016. 69: 129.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26298209

291. Akbay, E., et al. The prevalence of varicocele and varicocele-related testicular atrophy in Turkish children and adolescents. BJU Int, 2000. 86: 490.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10971279

292. Kogan, S.J., The pediatric varicocele. , in Pediatric urology, J.P. Gearhart, R.C. Rink & P.D.E. Mouriquand, Editors. 2001, WB Saunders: Philadelphia.

293. Oster, J. Varicocele in children and adolescents. An investigation of the incidence among Danish school children. Scand J Urol Nephrol, 1971. 5: 27.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5093090

294. Kass, E.J., et al. Reversal of testicular growth failure by varicocele ligation. J Urol, 1987. 137: 475.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3820376

295. Paduch, D.A., et al. Repair versus observation in adolescent varicocele: a prospective study. J Urol, 1997. 158: 1128.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9258155

296. Li, F., et al. Effect of varicocelectomy on testicular volume in children and adolescents: a meta-analysis. Urology, 2012. 79: 1340.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22516359

297. Kocvara, R., et al. Division of lymphatic vessels at varicocelectomy leads to testicular oedema and decline in testicular function according to the LH-RH analogue stimulation test. Eur Urol, 2003. 43: 430.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12667726

298. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. World Health Organization. Fertil Steril, 1992. 57: 1289.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1601152

299. Laven, J.S., et al. Effects of varicocele treatment in adolescents: a randomized study. Fertil Steril, 1992. 58: 756.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1426322

300. Nork, J.J., et al. Youth varicocele and varicocele treatment: a meta-analysis of semen outcomes. Fertil Steril, 2014. 102: 381.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24907913

301. Okuyama, A., et al. Surgical repair of varicocele at puberty: preventive treatment for fertility improvement. J Urol, 1988. 139: 562.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3343743

302. Pinto, K.J., et al. Varicocele related testicular atrophy and its predictive effect upon fertility. J Urol, 1994. 152: 788.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8022015

303. Dubin, L., et al. Varicocele size and results of varicocelectomy in selected subfertile men with varicocele. Fertil Steril, 1970. 21: 606.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5433164

304. Tasci, A.I., et al. Color doppler ultrasonography and spectral analysis of venous flow in diagnosis of varicocele. Eur Urol, 2001. 39: 316.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11275726

305. Diamond, D.A., et al. Relationship of varicocele grade and testicular hypotrophy to semen parameters in adolescents. J Urol, 2007. 178: 1584.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17707046

306. Aragona, F., et al. Correlation of testicular volume, histology and LHRH test in adolescents with idiopathic varicocele. Eur Urol, 1994. 26: 61.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7925532

307. Bogaert, G., et al. Pubertal screening and treatment for varicocele do not improve chance of paternity as adult. J Urol, 2013. 189: 2298.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23261480

308. Chen, J.J., et al. Is the comparison of a left varicocele testis to its contralateral normal testis sufficient in determining its well-being? Urology, 2011. 78: 1167.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21782220
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020 117

309. Goldstein, M., et al. Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of the testis: an artery and lymphatic sparing technique. J Urol, 1992. 148: 1808.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1433614

310. Hopps, C.V., et al. Intraoperative varicocele anatomy: a microscopic study of the inguinal versus subinguinal approach. J Urol, 2003. 170: 2366.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14634418

311. Kocvara, R., et al. Lymphatic sparing laparoscopic varicocelectomy: a microsurgical repair. J Urol, 2005. 173: 1751.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15821575

312. Riccabona, M., et al. Optimizing the operative treatment of boys with varicocele: sequential comparison of 4 techniques. J Urol, 2003. 169: 666.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12544340

313. Marmar, J., et al. New scientific information related to varicoceles. J Urol, 2003. 170: 2371.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14634419

314. Minevich, E., et al. Inguinal microsurgical varicocelectomy in the adolescent: technique and preliminary results. J Urol, 1998. 159: 1022.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9474223

315. Mirilas, P., et al. Microsurgical subinguinal varicocelectomy in children, adolescents, and adults: surgical anatomy and anatomically justified technique. J Androl, 2012. 33: 338.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21835913

316. Esposito, C., et al. Technical standardization of laparoscopic lymphatic sparing varicocelectomy in children using isosulfan blue. J Pediatr Surg, 2014. 49: 660.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24726132

317. Oswald, J., et al. The use of isosulphan blue to identify lymphatic vessels in high retroperitoneal ligation of adolescent varicocele--avoiding postoperative hydrocele. BJU Int, 2001. 87: 502.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11298043

318. Fast, A.M., et al. Adolescent varicocelectomy: does artery sparing influence recurrence rate and/or catch-up growth? Andrology, 2014. 2: 159.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24339439

319. Kim, K.S., et al. Impact of internal spermatic artery preservation during laparoscopic varicocelectomy on recurrence and the catch-up growth rate in adolescents. J Pediatr Urol, 2014. 10: 435.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24314813

320. Fayad, F., et al. Percutaneous retrograde endovascular occlusion for pediatric varicocele. J Pediatr Surg, 2011. 46: 525.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21376204

321. Thon, W.F., et al. Percutaneous sclerotherapy of idiopathic varicocele in childhood: a preliminary report. J Urol, 1989. 141: 913.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2926889

322. Locke, J.A., et al. Treatment of varicocele in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Pediatr Urol, 2017. 13: 437.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28851509

323. Cayan, S., et al. Paternity Rates and Time to Conception in Adolescents with Varicocele Undergoing Microsurgical Varicocele Repair vs Observation Only: A Single Institution Experience with 408 Patients. J Urol, 2017. 198: 195.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28153511

324. Silay, M.S., et al. Treatment of Varicocele in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis from the European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology Guidelines Panel. Eur Urol, 2018.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30316583

325. Hoberman, A., et al. Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. J Pediatr, 1993. 123: 17.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8320616

326. Marild, S., et al. Incidence rate of first-time symptomatic urinary tract infection in children under 6 years of age. Acta Paediatr, 1998. 87: 549.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9641738

327. O'Brien, K., et al. Prevalence of urinary tract infection (UTI) in sequential acutely unwell children presenting in primary care: exploratory study. Scand J Prim Health Care, 2011. 29: 19.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21323495

328. Shaikh, N., et al. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. Pediatr Infect Dis J, 2008. 27: 302.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18316994118
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020

329. Zorc, J.J., et al. Clinical and demographic factors associated with urinary tract infection in young febrile infants. Pediatrics, 2005. 116: 644.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16140703

330. Rushton, H.G., et al. Pyelonephritis in male infants: how important is the foreskin? J Urol, 1992. 148: 733.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1640557

331. Magin, E.C., et al. Efficacy of short-term intravenous antibiotic in neonates with urinary tract infection. Pediatr Emerg Care, 2007. 23: 83.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17351406

332. Sastre, J.B., et al. Urinary tract infection in the newborn: clinical and radio imaging studies. Pediatr Nephrol, 2007. 22: 1735.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17665222

333. Shortliffe, L.M.D., et al., Pediatric urinary tract infections. , in Pediatric Urology, J.P. Gearhart, R.C. Rink & P.D.E. Mouriquand, Editors. 2001, Saunders: Philadelphia.

334. Burns, M.W., et al. Pediatric urinary tract infection. Diagnosis, classification, and significance. Pediatr Clin North Am, 1987. 34: 1111.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3658502

335. Beetz, R., et al. [Urinary tract infections in infants and children -- a consensus on diagnostic, therapy and prophylaxis]. Urologe A, 2007. 46: 112.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17225140

336. Craig, J.C., et al. The accuracy of clinical symptoms and signs for the diagnosis of serious bacterial infection in young febrile children: prospective cohort study of 15 781 febrile illnesses. BMJ, 2010. 340: c1594.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20406860

337. Lin, D.S., et al. Urinary tract infection in febrile infants younger than eight weeks of Age. Pediatrics, 2000. 105: E20.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10654980

338. Tullus, K. Difficulties in diagnosing urinary tract infections in small children. Pediatr Nephrol, 2011. 26: 1923.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21773821

339. Whiting, P., et al. Rapid tests and urine sampling techniques for the diagnosis of urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. BMC Pediatr, 2005. 5: 4.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15811182

340. Koch, V.H., et al. [Urinary tract infection: a search for evidence]. J Pediatr (Rio J), 2003. 79 Suppl 1: S97.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14506522

341. Ma, J.F., et al. Urinary tract infection in children: etiology and epidemiology. Urol Clin North Am, 2004. 31: 517.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15313061

342. Ramage, I.J., et al. Accuracy of clean-catch urine collection in infancy. J Pediatr, 1999. 135: 765.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10586183

343. Roberts, K.B., et al. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. Pediatrics, 2011. 128: 595.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21873693

344. Tosif, S., et al. Contamination rates of different urine collection methods for the diagnosis of urinary tract infections in young children: an observational cohort study. J Paediatr Child Health, 2012. 48: 659.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22537082

345. Austin, B.J., et al. Is urethral catheterization a successful alternative to suprapubic aspiration in neonates? J Paediatr Child Health, 1999. 35: 34.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10234632

346. Wingerter, S., et al. Risk factors for contamination of catheterized urine specimens in febrile children. Pediatr Emerg Care, 2011. 27: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21178815

347. Buys, H., et al. Suprapubic aspiration under ultrasound guidance in children with fever of undiagnosed cause. BMJ, 1994. 308: 690.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8142792

348. Kiernan, S.C., et al. Ultrasound guidance of suprapubic bladder aspiration in neonates. J Pediatr, 1993. 123: 789.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8229492

349. Hildebrand, W.L., et al. Suprapubic bladder aspiration in infants. Am Fam Physician, 1981. 23: 115.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7234629

350. Kozer, E., et al. Pain in infants who are younger than 2 months during suprapubic aspiration and transurethral bladder catheterization: a randomized, controlled study. Pediatrics, 2006. 118: e51.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16818537
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020 119

351. Vaillancourt, S., et al. To clean or not to clean: effect on contamination rates in midstream urine collections in toilet-trained children. Pediatrics, 2007. 119: e1288.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17502345

352. Powell, H.R., et al. Urinary nitrite in symptomatic and asymptomatic urinary infection. Arch Dis Child, 1987. 62: 138.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3548604

353. Stull, T.L., et al. Epidemiology and natural history of urinary tract infections in children. Med Clin North Am, 1991. 75: 287.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1996034

354. Hoberman, A., et al. Is urine culture necessary to rule out urinary tract infection in young febrile children? Pediatr Infect Dis J, 1996. 15: 304.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8866798

355. Herr, S.M., et al. Enhanced urinalysis improves identification of febrile infants ages 60 days and younger at low risk for serious bacterial illness. Pediatrics, 2001. 108: 866.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11581437

356. Mayo, S., et al. Clinical laboratory automated urinalysis: comparison among automated microscopy, flow cytometry, two test strips analyzers, and manual microscopic examination of the urine sediments. J Clin Lab Anal, 2008. 22: 262.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18623125

357. Kass, E.H. Asymptomatic infections of the urinary tract. Trans Assoc Am Physicians, 1956. 69: 56.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13380946

358. Lohr, J.A. Use of routine urinalysis in making a presumptive diagnosis of urinary tract infection in children. Pediatr Infect Dis J, 1991. 10: 646.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1923675

359. Bollgren, I., et al. Low urinary counts of P-fimbriated Escherichia coli in presumed acute pyelonephritis. Arch Dis Child, 1984. 59: 102.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6142697

360. Stamm, W.E. Measurement of pyuria and its relation to bacteriuria. Am J Med, 1983. 75: 53.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6349345

361. Grabe, M., et al., EAU Guidelines on Urological Infections. Presented at the EAU Annual Congress, ed. European Association of Urology. 2011, Arnhem, The Netherlands
https://uroweb.org/wp-content/uploads/17_Urological-infections_LR-II.pdf

362. Preda, I., et al. Value of ultrasound in evaluation of infants with first urinary tract infection. J Urol, 2010. 183: 1984.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20303537

363. Chang, S.J., et al. Elevated postvoid residual urine volume predicting recurrence of urinary tract infections in toilet-trained children. Pediatr Nephrol, 2015. 30: 1131.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25673516

364. Shiraishi, K., et al. Risk factors for breakthrough infection in children with primary vesicoureteral reflux. J Urol, 2010. 183: 1527.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20172558

365. Quirino, I.G., et al. Combined use of late phase dimercapto-succinic acid renal scintigraphy and ultrasound as first line screening after urinary tract infection in children. J Urol, 2011. 185: 258.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21074813

366. Siomou, E., et al. Implications of 99mTc-DMSA scintigraphy performed during urinary tract infection in neonates. Pediatrics, 2009. 124: 881.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19661052

367. Michaud, J.E., et al. Cost and radiation exposure in the workup of febrile pediatric urinary tract infections. J Surg Res, 2016. 203: 313.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27363638

368. Doganis, D., et al. Timing of voiding cystourethrography in infants with first time urinary infection. Pediatr Nephrol, 2009. 24: 319.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18853200

369. Sathapornwajana, P., et al. Timing of voiding cystourethrogram after urinary tract infection. Arch Dis Child, 2008. 93: 229.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17626141

370. Spencer, J.D., et al. The accuracy and health risks of a voiding cystourethrogram after a febrile urinary tract infection. J Pediatr Urol, 2012. 8: 72.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21126919120
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020

371. Hoebeke, P., et al. Assessment of lower urinary tract dysfunction in children with non-neuropathic bladder sphincter dysfunction. Eur Urol, 1999. 35: 57.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9933796

372. Koff, S.A., et al. The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children. J Urol, 1998. 160: 1019.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9719268

373. van Gool, J.D. Dysfunctional voiding: a complex of bladder/sphincter dysfunction, urinary tract infections and vesicoureteral reflux. Acta Urol Belg, 1995. 63: 27.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7484519

374. van Gool, J.D., et al. Bladder-sphincter dysfunction, urinary infection and vesico-ureteral reflux with special reference to cognitive bladder training. Contrib Nephrol, 1984. 39: 190.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6744871

375. De Paepe, H., et al. Pelvic-floor therapy and toilet training in young children with dysfunctional voiding and obstipation. BJU Int, 2000. 85: 889.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10792172

376. Loening-Baucke, V. Urinary incontinence and urinary tract infection and their resolution with treatment of chronic constipation of childhood. Pediatrics, 1997. 100: 228.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9240804

377. O'Regan, S., et al. Constipation, bladder instability, urinary tract infection syndrome. Clin Nephrol, 1985. 23: 152.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3987104

378. Nandagopal, R., et al. Transient Pseudohypoaldosteronism due to Urinary Tract Infection in Infancy: A Report of 4 Cases. Int J Pediatr Endocrinol, 2009. 2009: 195728.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19946403

379. Tutunculer, F., et al. Transient Pseudohypoaldosteronism in an infant with urinary tract anomaly. Pediatr Int, 2004. 46: 618.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15491397

380. Contopoulos-Ioannidis, D.G., et al. Extended-interval aminoglycoside administration for children: a metaanalysis. Pediatrics, 2004. 114: e111.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15231982

381. Hodson, E.M., et al. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. Cochrane Database Syst Rev, 2007: CD003772.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17943796

382. Dore-Bergeron, M.J., et al. Urinary tract infections in 1- to 3-month-old infants: ambulatory treatment with intravenous antibiotics. Pediatrics, 2009. 124: 16.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19564278

383. Gauthier, M., et al. Treatment of urinary tract infections among febrile young children with daily intravenous antibiotic therapy at a day treatment center. Pediatrics, 2004. 114: e469.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15466073

384. Karavanaki, K.A., et al. Delayed treatment of the first febrile urinary tract infection in early childhood increased the risk of renal scarring. Acta Paediatr, 2017. 106: 149.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27748543

385. Shaikh, N., et al. Early Antibiotic Treatment for Pediatric Febrile Urinary Tract Infection and Renal Scarring. JAMA Pediatr, 2016. 170: 848.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27455161

386. Bouissou, F., et al. Prospective, randomized trial comparing short and long intravenous antibiotic treatment of acute pyelonephritis in children: dimercaptosuccinic acid scintigraphic evaluation at 9 months. Pediatrics, 2008. 121: e553.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18267977

387. Craig, J.C., et al. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. N Engl J Med, 2009. 361: 1748.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19864673

388. Hoberman, A., et al. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. Pediatrics, 1999. 104: 79.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10390264

389. Neuhaus, T.J., et al. Randomised trial of oral versus sequential intravenous/oral cephalosporins in children with pyelonephritis. Eur J Pediatr, 2008. 167: 1037.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18074149

390. Salomonsson, P., et al. Best oral empirical treatment for pyelonephritis in children: Do we need to differentiate between age and gender? Infect Dis (Lond), 2016. 48: 721.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27300266
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020 121

391. Mak, R.H., et al. Are oral antibiotics alone efficacious for the treatment of a first episode of acute pyelonephritis in children? Nat Clin Pract Nephrol, 2008. 4: 10.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17971799

392. Klar, A., et al. Focal bacterial nephritis (lobar nephronia) in children. J Pediatr, 1996. 128: 850.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8648547

393. Cheng, C.H., et al. Effective duration of antimicrobial therapy for the treatment of acute lobar nephronia. Pediatrics, 2006. 117: e84.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16326693

394. Ramos, N.L., et al. Characterisation of uropathogenic Escherichia coli from children with urinary tract infection in different countries. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2011. 30: 1587.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21509475

395. Kizilca, O., et al. Risk factors for community-acquired urinary tract infection caused by ESBL-producing bacteria in children. Pediatr Int, 2012. 54: 858.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22882781

396. Tratselas, A., et al. Outcome of urinary tract infections caused by extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in children. Pediatr Infect Dis J, 2011. 30: 707.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21248655

397. Naber, K.G., et al., EAU/International Consultation on Urological Infections 2010, European Association of Urology: The Netherlands.

398. Garin, E.H., et al. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. Pediatrics, 2006. 117: 626.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/EAU/International Consultation on Urological Infections 2010

399. Montini, G., et al. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. Pediatrics, 2008. 122: 1064.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18977988

400. Pennesi, M., et al. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. Pediatrics, 2008. 121: e1489.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18490378

401. Roussey-Kesler, G., et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study. J Urol, 2008. 179: 674.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18082208

402. Hari, P., et al. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. N Engl J Med, 2014. 371: 1071.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25207775

403. Wang, H.H., et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux: systematic review and meta-analysis. J Urol, 2015. 193: 963.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25196653

404. Afshar, K., et al. Cranberry juice for the prevention of pediatric urinary tract infection: a randomized controlled trial. J Urol, 2012. 188: 1584.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22910239

405. Lee, S.J., et al. Probiotics prophylaxis in infants with primary vesicoureteral reflux. Pediatr Nephrol, 2015. 30: 609.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25354903

406. Salo, J., et al. Cranberry juice for the prevention of recurrences of urinary tract infections in children: a randomized placebo-controlled trial. Clin Infect Dis, 2012. 54: 340.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22100577

407. Schwenger, E.M., et al. Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children. Cochrane Database Syst Rev, 2015: CD008772.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26695595

408. Kotoula, A., et al. Comparative efficacies of procalcitonin and conventional inflammatory markers for prediction of renal parenchymal inflammation in pediatric first urinary tract infection. Urology, 2009. 73: 782.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19152962

409. Austin, P.F., et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Update report from the standardization committee of the International Children's Continence Society. Neurourol Urodyn, 2016. 35: 471.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25772695

410. Bakker, E., et al. Voiding habits and wetting in a population of 4,332 Belgian schoolchildren aged between 10 and 14 years. Scand J Urol Nephrol, 2002. 36: 354.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12487740

411. Hellstrom, A.L., et al. Micturition habits and incontinence in 7-year-old Swedish school entrants. Eur J Pediatr, 1990. 149: 434.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2332015122
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020

412. Soderstrom, U., et al. Urinary and faecal incontinence: a population-based study. Acta Paediatr, 2004. 93: 386.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15124844

413. Sureshkumar, P., et al. A population based study of 2,856 school-age children with urinary incontinence. J Urol, 2009. 181: 808.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19110268

414. Bloom, D.A., et al. Toilet habits and continence in children: an opportunity sampling in search of normal parameters. J Urol, 1993. 149: 1087.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8483218

415. Bower, W.F., et al. The epidemiology of childhood enuresis in Australia. Br J Urol, 1996. 78: 602.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8944518

416. Mattsson, S. Urinary incontinence and nocturia in healthy schoolchildren. Acta Paediatr, 1994. 83: 950.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7819693

417. Sureshkumar, P., et al. Daytime urinary incontinence in primary school children: a population-based survey. J Pediatr, 2000. 137: 814.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11113838

418. Vaz, G.T., et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms in school-age children. Pediatr Nephrol, 2012. 27: 597.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969094

419. Borch, L., et al. Bladder and bowel dysfunction and the resolution of urinary incontinence with successful management of bowel symptoms in children. Acta Paediatr, 2013. 102: e215.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23368903

420. Veiga, M.L., et al. Constipation in children with isolated overactive bladders. J Pediatr Urol, 2013. 9: 945.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23462384

421. Franco, I. Overactive bladder in children. Part 1: Pathophysiology. J Urol, 2007. 178: 761.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17631323

422. Niemczyk, J., et al. Incontinence in children with treated attention-deficit/hyperactivity disorder. J Pediatr Urol, 2015. 11: 141.e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25863677

423. Chang, S.J., et al. Treatment of daytime urinary incontinence: A standardization document from the International Children's Continence Society. Neurourol Urodyn, 2015.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24980793

424. Hoebeke, P., et al. Diagnostic evaluation of children with daytime incontinence. J Urol, 2010. 183: 699.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26473630

425. Hjalmas, K., et al. Lower urinary tract dysfunction and urodynamics in children. Eur Urol, 2000. 38: 655.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11096254

426. Chen, J.J., et al. Infant vesicoureteral reflux: a comparison between patients presenting with a prenatal diagnosis and those presenting with a urinary tract infection. Urology, 2003. 61: 442.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12597964

427. Bauer, S.B., et al. International Children's Continence Society standardization report on urodynamic studies of the lower urinary tract in children. Neurourol Urodyn, 2015. 34: 640.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25998310

428. Parekh, D.J., et al. The use of radiography, urodynamic studies and cystoscopy in the evaluation of voiding dysfunction. J Urol, 2001. 165: 215.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11125409

429. Pfister, C., et al. The usefulness of a minimal urodynamic evaluation and pelvic floor biofeedback in children with chronic voiding dysfunction. BJU Int, 1999. 84: 1054.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10571635

430. Schewe, J., et al. Voiding dysfunction in children: role of urodynamic studies. Urol Int, 2002. 69: 297.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12444287

431. Akbal, C., et al. Dysfunctional voiding and incontinence scoring system: quantitative evaluation of incontinence symptoms in pediatric population. J Urol, 2005. 173: 969.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711352

432. Farhat, W., et al. The dysfunctional voiding scoring system: quantitative standardization of dysfunctional voiding symptoms in children. J Urol, 2000. 164: 1011.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10958730

433. Burgers, R.E., et al. Management of functional constipation in children with lower urinary tract symptoms: report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society. J Urol, 2013. 190: 29.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23313210

434. Chang, S.J., et al. Constipation is associated with incomplete bladder emptying in healthy children. Neurourol Urodyn, 2012. 31: 105.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22038844
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020 123

435. Neveus, T., et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. J Urol, 2006. 176: 314.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16753432

436. Yang, S.S., et al. Home uroflowmetry for the evaluation of boys with urinary incontinence. J Urol, 2003. 169: 1505.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12629404

437. van Gool, J.D., et al. Multi-center randomized controlled trial of cognitive treatment, placebo, oxybutynin, bladder training, and pelvic floor training in children with functional urinary incontinence. Neurourol Urodyn, 2014. 33: 482.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23775924

438. Campos, R.M., et al. Comparative, prospective, and randomized study between urotherapy and the pharmacological treatment of children with urinary incontinence. Einstein (Sao Paulo), 2013. 11: 203.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23843062

439. Barroso, U., Jr., et al. Electrical stimulation for lower urinary tract dysfunction in children: a systematic review of the literature. Neurourol Urodyn, 2011. 30: 1429.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21717502

440. Bower, W.F., et al. A review of non-invasive electro neuromodulation as an intervention for non-neurogenic bladder dysfunction in children. Neurourol Urodyn, 2004. 23: 63.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14694460

441. De Paepe, H., et al. Pelvic-floor therapy in girls with recurrent urinary tract infections and dysfunctional voiding. Br J Urol, 1998. 81 Suppl 3: 109.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9634033

442. Hellstrom, A.L. Urotherapy in children with dysfunctional bladder. Scand J Urol Nephrol Suppl, 1992. 141: 106.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1609245

443. Lordelo, P., et al. Prospective study of transcutaneous parasacral electrical stimulation for overactive bladder in children: long-term results. J Urol, 2009. 182: 2900.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19846164

444. Vijverberg, M.A., et al. Bladder rehabilitation, the effect of a cognitive training programme on urge incontinence. Eur Urol, 1997. 31: 68.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9032538

445. Desantis, D.J., et al. Effectiveness of biofeedback for dysfunctional elimination syndrome in pediatrics: a systematic review. J Pediatr Urol, 2011. 7: 342.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21527216

446. Kajbafzadeh, A.M., et al. Transcutaneous interferential electrical stimulation for the management of nonneuropathic underactive bladder in children: a randomised clinical trial. BJU Int, 2016. 117: 793.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26086897

447. Ladi-Seyedian, S., et al. Management of non-neuropathic underactive bladder in children with voiding dysfunction by animated biofeedback: a randomized clinical trial. Urology, 2015. 85: 205.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25444633

448. Featherstone, N., et al. Ephedrine hydrochloride: novel use in the management of resistant non-neurogenic daytime urinary incontinence in children. J Pediatr Urol, 2013. 9: 915.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23332206

449. Nijman, R.J., et al. Tolterodine treatment for children with symptoms of urinary urge incontinence suggestive of detrusor overactivity: results from 2 randomized, placebo controlled trials. J Urol, 2005. 173: 1334.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758796

450. Marschall-Kehrel, D., et al. Treatment with propiverine in children suffering from nonneurogenic overactive bladder and urinary incontinence: results of a randomized placebo-controlled phase 3 clinical trial. Eur Urol, 2009. 55: 729.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18502028

451. Newgreen, D., et al. Long-Term Safety and Efficacy of Solifenacin in Children and Adolescents with Overactive Bladder. J Urol, 2017. 198: 928.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28506854

452. Kramer, S.A., et al. Double-blind placebo controlled study of alpha-adrenergic receptor antagonists (doxazosin) for treatment of voiding dysfunction in the pediatric population. J Urol, 2005. 173: 2121.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15879863

453. Hoebeke, P., et al. The effect of botulinum-A toxin in incontinent children with therapy resistant overactive detrusor. J Urol, 2006. 176: 328.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16753434124
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020

454. Fernandez, N., et al. Neurostimulation Therapy for Non-neurogenic Overactive Bladder in Children: A Metaanalysis. Urology, 2017. 110: 201.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28823638

455. Groen, L.A., et al. Sacral neuromodulation with an implantable pulse generator in children with lower urinary tract symptoms: 15-year experience. J Urol, 2012. 188: 1313.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22902022

456. Beksac, A.T., et al. Postvoidal residual urine is the most significant non-invasive diagnostic test to predict the treatment outcome in children with non-neurogenic lower urinary tract dysfunction. J Pediatr Urol, 2016. 12: 215.e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27233211

457. Bower, W.F., et al. The transition of young adults with lifelong urological needs from pediatric to adult services: An international children's continence society position statement. Neurourol Urodyn, 2017. 36: 811.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27177245

458. Lackgren, G., et al. Nocturnal enuresis: a suggestion for a European treatment strategy. Acta Paediatr, 1999. 88: 679.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10419258

459. Neveus, T., et al. Enuresis--background and treatment. Scand J Urol Nephrol Suppl, 2000: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11196246

460. Negoro, H., et al. Chronobiology of micturition: putative role of the circadian clock. J Urol, 2013. 190: 843.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23429068

461. Hjalmas, K., et al. Nocturnal enuresis: an international evidence based management strategy. J Urol, 2004. 171: 2545.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15118418

462. Caldwell, P.H., et al. Simple behavioural interventions for nocturnal enuresis in children. Cochrane Database Syst Rev, 2013. 7: CD003637.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23881652

463. Glazener, C.M., et al. Alarm interventions for nocturnal enuresis in children. Cochrane Database Syst Rev, 2005: CD002911.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15846643

464. Dehoorne, J.L., et al. Desmopressin toxicity due to prolonged half-life in 18 patients with nocturnal enuresis. J Urol, 2006. 176: 754.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813936

465. Glazener, C.M., et al. Desmopressin for nocturnal enuresis in children. Cochrane Database Syst Rev, 2002: CD002112.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12137645

466. Gokce, M.I., et al. Does structured withdrawal of desmopressin improve relapse rates in patients with monosymptomatic enuresis? J Urol, 2014. 192: 530.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24518770

467. Glazener, C.M., et al. Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children. Cochrane Database Syst Rev, 2003: CD002117.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12917922

468. Snow-Lisy, D.C., et al. Update on Urological Management of Spina Bifida from Prenatal Diagnosis to Adulthood. J Urol, 2015. 194: 288.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25839383

469. Lee, B., et al. British Association of Paediatric Urologists consensus statement on the management of the neuropathic bladder. J Pediatr Urol, 2016. 12: 76.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26946946

470. Kessler, T.M., et al. Early proactive management improves upper urinary tract function and reduces the need for surgery in patients with myelomeningocele. Neurourol Urodyn, 2006. 25: 758.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16986135

471. Rendeli, C., et al. Latex sensitisation and allergy in children with myelomeningocele. Childs Nerv Syst, 2005.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15703967

472. Bauer, S.B. Neurogenic bladder: Etiology and assessment. Pediatr Nephrol, 2008. 23: 541.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18270749

473. Tarcan, T., et al. Long-term followup of newborns with myelodysplasia and normal urodynamic findings: Is followup necessary? J Urol, 2001. 165: 564.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11176436

474. McGuire, E.J., et al. Upper urinary tract deterioration in patients with myelodysplasia and detrusor hypertonia: a followup study. J Urol, 1983. 129: 823.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6842712
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020 125

475. Hopps, C.V., et al. Preservation of renal function in children with myelomeningocele managed with basic newborn evaluation and close followup. J Urol, 2003. 169: 305.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478177

476. Bauer, S. Clean intermittent catheterization of infants with myelodysplasia - the argument for early assessment and treatment of infants with spina bifida. [No abstract available].

477. Sillen, U., et al. Development of the urodynamic pattern in infants with myelomeningocele. Br J Urol, 1996. 78: 596.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8944517

478. Thorup, J., et al. Urological outcome after myelomeningocele: 20 years of follow-up. BJU Int, 2011. 107: 994.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20860652

479. Veenboer, P.W., et al. Upper and Lower Urinary Tract Outcomes in Adult Myelomeningocele Patients: A Systematic Review. PLoS ONE, 2012. 7: e48399.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23119003

480. Lloyd, J.C., et al. Reviewing definitions of urinary continence in the contemporary spina bifida literature: A call for clarity. J Pediatr Urol, 2013. 9: 567.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23507290

481. Khoshnood, B., et al. Long term trends in prevalence of neural tube defects in Europe: population based study. BMJ, 2015. 351: h5949.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26601850

482. Adzick, N.S., et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. N Engl J Med, 2011. 364: 993.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21306277

483. Brock, J.W., 3rd, et al. Bladder Function After Fetal Surgery for Myelomeningocele. Pediatrics, 2015. 136: e906.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26416930

484. Torre, M., et al. Long-term urologic outcome in patients with caudal regression syndrome, compared with meningomyelocele and spinal cord lipoma. J Pediatr Surg, 2008. 43: 530.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18358295

485. Maerzheuser, S., et al. German network for congenital uro-rectal malformations: first evaluation and interpretation of postoperative urological complications in anorectal malformations. Pediatr Surg Int, 2011. 27: 1085.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21792651

486. Hinman, F., et al. Vesical and Ureteral Damage from Voiding Dysfunction in Boys Without Neurologic or Obstructive Disease. J Urol, 2017. 197: S127.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28012756

487. Ochoa, B. Can a congenital dysfunctional bladder be diagnosed from a smile? The Ochoa syndrome updated. Pediatr Nephrol, 2004. 19: 6.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14648341

488. Drzewiecki, B.A., et al. Urodynamic testing in children: Indications, technique, interpretation and significance. J Urol, 2011. 186: 1190.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21849190

489. Bauer, S.B., et al. Predictive value of urodynamic evaluation in newborns with myelodysplasia. Jama, 1984. 252: 650.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6737668

490. Madersbacher, H. The various types of neurogenic bladder dysfunction: an update of current therapeutic concepts. Paraplegia, 1990. 28: 217.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2235029

491. Wide, P., et al. Renal preservation in children with neurogenic bladder-sphincter dysfunction followed in a national program. J Pediatr Urol, 2012. 8: 187.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21411372

492. Stein, R., et al. (2013) S2k Leitlinie AWMF Register 043/047: Diagnostik und Therapie der neurogenen Blasenfunktionsstörungen bei Patienten mit Meningomyelocele.
http://spina-hydro.ch/wp-content/uploads/2015/09/ASBH_KG_2014_Stein_Leitlinien_Urologie.pdf

493. Routh, J.C., et al. Design and Methodological Considerations of the Centers for Disease Control and Prevention Urologic and Renal Protocol for the Newborn and Young Child with Spina Bifida. J Urol, 2016. 196: 1728.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27475969

494. Fox, J.A., et al. Cystatin C as a marker of early renal insufficiency in children with congenital neuropathic bladder. J Urol, 2014. 191: 1602.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24679869

495. Dangle, P.P., et al. Cystatin C-calculated Glomerular Filtration Rate-A Marker of Early Renal Dysfunction in Patients With Neuropathic Bladder. Urology, 2017. 100: 213.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27542858126
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020

496. Fernbach, S.K., et al. Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society for Fetal Urology. Pediatr Radiol, 1993. 23: 478.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8255658

497. Kim, W.J., et al. Can Bladder Wall Thickness Predict Videourodynamic Findings in Children with Spina Bifida? J Urol., 2015.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25776909

498. Bauer, S.B., et al. International Children's Continence Society's recommendations for initial diagnostic evaluation and follow-up in congenital neuropathic bladder and bowel dysfunction in children. Neurourol Urodyn, 2012. 31: 610.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22532312

499. Almodhen, F., et al. Postpubertal Urodynamic and Upper Urinary Tract Changes in Children With Conservatively Treated Myelomeningocele. J Urol, 2007. 178: 1479.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17706702

500. Foon, R., et al. Prophylactic antibiotics to reduce the risk of urinary tract infections after urodynamic studies. Cochrane Database Syst Revs, 2012.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23076941

501. Shekarriz, B., et al. Lack of morbidity from urodynamic studies in children with asymptomatic bacteriuria. Urology, 1999. 54: 359.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10443739

502. Aoki, H., et al. [Evaluation of neurogenic bladder in patients with spinal cord injury using a CMG.EMG study and CMG.UFM.EMG study]. Hinyokika Kiyo, 1985. 31: 937.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4061211

503. Bradley, C.S., et al. Urodynamic evaluation of the bladder and pelvic floor. Gastroenterol Clin North Am, 2008. 37: 539.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18793995

504. Casado, J.S., et al. [Urodynamic assessment of the voiding phase in childhood]. Arch Esp Urol, 2002. 55: 177.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12014050

505. Wen, J.G., et al. Cystometry techniques in female infants and children. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2000. 11: 103.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10805268

506. Zermann, D.H., et al. Diagnostic value of natural fill cystometry in neurogenic bladder in children. Eur Urol, 1997. 32: 223.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9286658

507. Jorgensen, B., et al. Natural Fill Urodynamics and Conventional Cystometrogram in Infants With Neurogenic Bladder. J Urol, 2009. 181: 1862.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19233391

508. Leonardo, C.R., et al. Risk factors for renal scarring in children and adolescents with lower urinary tract dysfunction. Pediatr Nephrol, 2007. 22: 1891.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17874252

509. Shiroyanagi, Y., et al. The Significance of ^{99m}Technetium Dimercapto-Succinic Acid Renal Scan in Children With Spina Bifida During Long-Term Followup. J Urol, 2009. 181: 2262.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19296988

510. Veenboer, P.W., et al. Diagnostic accuracy of Tc-99m DMSA scintigraphy and renal ultrasonography for detecting renal scarring and relative function in patients with spinal dysraphism. Neurourol Urodyn, 2015. 34: 513.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24706504

511. Jorgensen, B., et al. Long-term follow-up in spinal dysraphism: Outcome of renal function and urinary and faecal continence. Scan J Urol Nephrol, 2010. 44: 95.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20187759

512. Olesen, J.D., et al. The association between urinary continence and quality of life in paediatric patients with spina bifida and tethered cord. Paediatr Child Health (Canada), 2013. 18: e32.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24421717

513. Araujo, E.J., et al. Outcomes of infants followed-up at least 12 months after fetal open and endoscopic surgery for meningomyelocele: a systematic review and meta-analysis. J Evid Based Med, 2016.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27305320

514. Leal da Cruz, M., et al. A 4-year prospective urological assessment of in utero Myelomeningocele repair: Does gestational age at birth play a role at later neurogenic bladder pattern? J Urol, 2016. 14: 14.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27988193

515. Carr, M.C. Urological results after fetal myelomeningocele repair in pre-MOMS trial patients at the children's hospital of Philadelphia. Fetal Diagn Ther, 2015. 37: 211.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25012042
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020 127

516. Danzer, E., et al. Long-term neurofunctional outcome, executive functioning, and behavioral adaptive skills following fetal myelomeningocele surgery. Am J Obstet Gynecol, 2016. 214: 269.e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26440692

517. Horst, M., et al. Prenatal myelomeningocele repair: Do bladders better? Neurourol Urodyn, 2016.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27862250

518. Macedo, A., et al. Urological evaluation of patients that had undergone in utero myelomeningocele closure: A prospective assessment at first presentation and early follow-up. Do their bladder benefit from it? Neurourol Urodyn, 2015. 34: 461.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24729268

519. Kaefer, M., et al. Improved bladder function after prophylactic treatment of the high risk neurogenic bladder in newborns with myelomentingocele. J Urol, 1999. 162: 1068.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458433

520. Park, J.M. Early reduction of mechanical load of the bladder improves compliance: experimental and clinical observations. Dialog Pediatr Urol, 2000. 23: 6. [No abstract available].

521. Dik, P., et al. Early start to therapy preserves kidney function in spina bifida patients. Eur Urol, 2006. 49: 908.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16458416

522. Joseph, D.B., et al. Clean, intermittent catheterization of infants with neurogenic bladder. Pediatrics, 1989. 84: 78.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2740179

523. Lindehall, B., et al. Long-term intermittent catheterization: the experience of teenagers and young adults with myelomeningocele. J Urol, 1994. 152: 187.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8201663

524. Kiddoo, D., et al. Randomized Crossover Trial of Single Use Hydrophilic Coated vs Multiple Use Polyvinylchloride Catheters for Intermittent Catheterization to Determine Incidence of Urinary Infection. J Urol., 2015.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25584995

525. Prieto, J., et al. Intermittent catheterisation for long-term bladder management [Systematic Review]. Cochrane Database Syst Rev, 2014. 9: 9.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25208303

526. Moore, K.N., et al. Long-term bladder management by intermittent catheterisation in adults and children. Cochrane Database Syst Rev, 2007: CD006008.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17943874

527. Lindehall, B., et al. Complications of clean intermittent catheterization in young females with myelomeningocele: 10 to 19 years of followup. J Urol, 2007. 178: 1053.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17632181

528. Lucas, E.J., et al. Comparison of the microbiological milieu of patients randomized to either hydrophilic or conventional PVC catheters for clean intermittent catheterization. J Pediatr Urol, 2016. 12: 172.e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26951923

529. Andersson, K.E., et al. Pharmacological treatment of overactive bladder: report from the International Consultation on Incontinence. Curr Opin Urol, 2009. 19: 380.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19448545

530. Rawashdeh, Y.F., et al. International children's continence society's recommendations for therapeutic intervention in congenital neuropathic bladder and bowel dysfunction in children. Neurourol Urodyn, 2012. 31: 615.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22532368

531. Abrams, P., et al. Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. Br J Pharmacol, 2006. 148: 565.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16751797

532. Hegde, S.S., et al. Muscarinic receptor subtypes modulating smooth muscle contractility in the urinary bladder. Life Sci, 1999. 64: 419.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10069505

533. Goessl, C., et al. Urodynamic effects of oral oxybutynin chloride in children with myelomeningocele and detrusor hyperreflexia. Urology, 1998. 51: 94.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9457296

534. Lee, J.H., et al. Efficacy, tolerability, and safety of oxybutynin chloride in pediatric neurogenic bladder with spinal dysraphism: A retrospective, multicenter, observational study. Korean J Urol, 2014. 55: 828.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25512818

535. Krause, P., et al. Pharmacokinetics of intravesical versus oral oxybutynin in healthy adults: results of an open label, randomized, prospective clinical study. J Urol, 2013. 190: 1791.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23669567128
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020

536. Van Meel, T.D., et al. The effect of intravesical oxybutynin on the ice water test and on electrical perception thresholds in patients with neurogenic detrusor overactivity. Neurourol Urodyn, 2010. 29: 391.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19787712

537. Humblet, M., et al. Long-term outcome of intravesical oxybutynin in children with detrusor-sphincter dyssynergia: With special reference to age-dependent parameters. Neurourol Urodyn, 2015. 34: 336.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24436114

538. Guerra, L.A., et al. Intravesical Oxybutynin for Children With Poorly Compliant Neurogenic Bladder: A Systematic Review. J Urol, 2008. 180: 1091.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18639290

539. Cartwright, P.C., et al. Efficacy and Safety of Transdermal and Oral Oxybutynin in Children With Neurogenic Detrusor Overactivity. J Urol, 2009. 182: 1548.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19683731

540. Gish, P., et al. Spectrum of Central Anticholinergic Adverse Effects Associated with Oxybutynin: Comparison of Pediatric and Adult Cases. J Pediatr, 2009. 155: 432.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19732583

541. Todorova, A., et al. Effects of tolterodine, trospium chloride, and oxybutynin on the central nervous system. J Clin Pharmacol, 2001. 41: 636.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11402632

542. Giramonti, K.M., et al. The effects of anticholinergic drugs on attention span and short-term memory skills in children. Neurourol Urodyn, 2008. 27: 315.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17828786

543. Veenboer, P.W., et al. Behavioral effects of long-term antimuscarinic use in patients with spinal dysraphism: A case control study. J Urol, 2013. 190: 2228.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23792150

544. Reddy, P.P., et al. Long-term efficacy and safety of tolterodine in children with neurogenic detrusor overactivity. J Pediatr Urol, 2008. 4: 428.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19013412

545. Mahanta, K., et al. Comparative efficacy and safety of extended-release and instant-release tolterodine in children with neural tube defects having cystometric abnormalities. J Pediatr Urol, 2008. 4: 118.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18631906

546. Bolduc, S., et al. Double anticholinergic therapy for refractory overactive bladder. J Urol, 2009. 182: 2033.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19695628

547. Bolduc, S., et al. Prospective open label study of solifenacin for overactive bladder in children. J Urol, 2010. 184: 1668.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20728124

548. Christoph, F., et al. Long-term efficacy of tolterodine and patient compliance in pediatric patients with neurogenic detrusor overactivity. Urol Int, 2007. 79: 55.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17627170

549. Nadeau, G., et al. Double anticholinergic therapy for refractory neurogenic and nonneurogenic detrusor overactivity in children: Long-term results of a prospective open-label study. Can Urol Ass J, 2014. 8: 175.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25024786

550. Schulte-Baukloh, H., et al. Urodynamic effects of propiverine in children and adolescents with neurogenic bladder: Results of a prospective long-term study. J Pediatr Urol, 2012. 8: 386.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21907623

551. Wu, H.Y., et al. Neurogenic bladder dysfunction due to myelomeningocele: neonatal versus childhood treatment. J Urol, 1997. 157: 2295.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9146656

552. Wollner, J., et al. Initial experience with the treatment of neurogenic detrusor overactivity with a new beta-3 agonist (mirabegron) in patients with spinal cord injury. Spinal Cord, 2016. 54: 78.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26503222

553. Austin, P.F., et al. Alpha-adrenergic blockade in children with neuropathic and nonneuropathic voiding dysfunction. J Urol, 1999. 162: 1064.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458432

554. Homsy, Y., et al. Phase IIb/III dose ranging study of tamsulosin as treatment for children with neuropathic bladder. J Urol, 2011. 186: 2033.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21944133

555. Tsuda, Y., et al. Population pharmacokinetics of tamsulosin hydrochloride in paediatric patients with neuropathic and non-neuropathic bladder. Brit J Clin Pharmacol, 2010. 70: 88.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20642551
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020 129

556. Hascoet, J., et al. Outcomes of intra-detrusor injections of botulinum toxin in patients with spina bifida: A systematic review. [Review]. Neurourol Urodyn, 2016. 17: 17.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27187872

557. Sager, C., et al. Pharmacotherapy in pediatric neurogenic bladder intravesical botulinum toxin type a. Isrn Urology Print, 2012. 2012: 763159.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22720170

558. Tiryaki, S., et al. Botulinum injection is useless on fibrotic neuropathic bladders. J Pediatr Urol, 2015. 11: 27.e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25448589

559. Horst, M., et al. Repeated Botulinum-A toxin injection in the treatment of neuropathic bladder dysfunction and poor bladder compliance in children with myelomeningocele. Neurourol Urodyn, 2011. 30: 1546.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21674597

560. Mascarenhas, F., et al. Trigonal injection of botulinum toxin-A does not cause vesicoureteral reflux in neurogenic patients. Neurourol Urodyn, 2008. 27: 311.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17914742

561. Altaweel, W., et al. Repeated intradetrusor botulinum toxin type A in children with neurogenic bladder due to myelomeningocele. J Urol, 2006. 175: 1102.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469632

562. Leitner, L., et al. More Than 15 Years of Experience with Intradetrusor OnabotulinumtoxinA Injections for Treating Refractory Neurogenic Detrusor Overactivity: Lessons to Be Learned. Eur Urol, 2016. 70: 522.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27106070

563. Greer, T., et al. Ten years of experience with intravesical and intrasphincteric onabotulinumtoxinA in children. J Pediatr Urol, 2016. 12: 94.e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26472538

564. Franco, I., et al. The Use of Botulinum Toxin A Injection for the Management of External Sphincter Dyssynergia in Neurologically Normal Children. J Urol, 2007. 178: 1775.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17707430

565. Mokhless, I., et al. Botulinum A toxin urethral sphincter injection in children with nonneurogenic neurogenic bladder. J Urol, 2006. 176: 1767.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945643

566. Hagerty, J.A., et al. Intravesical Electrotherapy for Neurogenic Bladder Dysfunction: A 22-Year Experience. J Urol, 2007. 178: 1680.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17707024

567. Boone, T.B., et al. Transurethral intravesical electrotherapy for neurogenic bladder dysfunction in children with myelodysplasia: a prospective, randomized clinical trial. J Urol, 1992. 148: 550.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1640520

568. Cheng, E.Y., et al. Bladder stimulation therapy improves bladder compliance: results from a multi-institutional trial. J Urol, 1996. 156: 761.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8683778

569. Guys, J.M., et al. Sacral neuromodulation for neurogenic bladder dysfunction in children. J Urol, 2004. 172: 1673.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371787

570. Lansen-Koch, S.M.P., et al. Sacral nerve modulation for defaecation and micturition disorders in patients with spina bifida. Colorectal Dis, 2012. 14: 508.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21689346

571. Capitanucci, M.L., et al. Long-term efficacy of percutaneous tibial nerve stimulation for different types of lower urinary tract dysfunction in children. J Urol, 2009. 182: 2056.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19695611

572. Xiao, C.G., et al. An artificial somatic-central nervous system-autonomic reflex pathway for controllable micturition after spinal cord injury: preliminary results in 15 patients. J Urol, 2003. 170: 1237.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501733

573. Tuite, G.F., et al. Urological Outcome of the Xiao Procedure in Children with Myelomeningocele and Lipomyelomeningocele Undergoing Spinal Cord Detethering. J Urol, 2016. 196: 1735.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27288694

574. Bloom, D.A., et al. Urethral dilation improves bladder compliance in children with myelomeningocele and high leak point pressures. J Urol, 1990. 144: 430.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2374216

575. Park, J.M., et al. External urethral sphincter dilation for the management of high risk myelomeningocele: 15-year experience. J Urol, 2001. 165: 2383.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11371982130
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020

576. Wan, J. The role of urethral dilation in managing pediatric neurogenic bladder dysfunction. Curr Urol Rep, 2009. 10: 153.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19239821

577. Blocksom, B.H., Jr. Bladder pouch for prolonged tubeless cystostomy. J Urol, 1957. 78: 398.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13476506

578. Lee, M.W., et al. Intractable high-pressure bladder in female infants with spina bifida: clinical characteristics and use of vesicostomy. Urology, 2005. 65: 568.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15780378

579. Mosiello, G., et al. Button Cystostomy: Is it really a Safe and Effective Therapeutic Option in Paediatric Patients with Neurogenic Bladder? Urology, 2016. 29: 29.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27693876

580. Ausili, E., et al. Transanal irrigation in myelomeningocele children: an alternative, safe and valid approach for neurogenic constipation. Spinal Cord, 2010. 48: 560.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20084075

581. Christensen, P., et al. Long-term outcome and safety of transanal irrigation for constipation and fecal incontinence. Dis Colon Rectum, 2009. 52: 286.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19279425

582. Malone, P.S., et al. Preliminary report: the antegrade continence enema. Lancet, 1990. 336: 1217.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1978072

583. Anselmo, C.B., et al. Left-colon antegrade enema (LACE): Long-term experience with the Macedo-Malone approach. Neurourol Urodyn, 2017. 36: 111.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26417710

584. Siddiqui, A.A., et al. Long-term follow-up of patients after antegrade continence enema procedure. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2011. 52: 574.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21502828

585. Zegers, B.S.H.J., et al. Urinary tract infections in children with spina bifida: An inventory of 41 European centers. Pediatr Nephrol, 2009. 24: 783.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19066975

586. Hansson, S., et al. Untreated bacteriuria in asymptomatic girls with renal scarring. Pediatrics, 1989. 84: 964.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2587151

587. Hansson, S., et al. Untreated asymptomatic bacteriuria in girls: I--Stability of urinary isolates. BMJ, 1989. 298: 853.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2497822

588. Zegers, S.H., et al. The influence of antibiotic prophylaxis on bacterial resistance in urinary tract infections in children with spina bifida. BMC Infect Dis, 2017. 17: 63.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28081719

589. Akil, I., et al. Do patients with neurogenic bladder treated with clean intermittent catheterization need antibacterial prophylaxis? Turk J Med Sci, 2016. 46: 1151.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27513418

590. Mutlu, H., et al. Urinary tract infection prophylaxis in children with neurogenic bladder with cranberry capsules: randomized controlled trial. Isrn Pediatrics Print, 2012. 2012: 317280.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22811926

591. Johnson, H.W., et al. A short-term study of nitrofurantoin prophylaxis in children managed with clean intermittent catheterization. Pediatrics, 1994. 93: 752.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8165073

592. Schlager, T.A., et al. Nitrofurantoin prophylaxis for bacteriuria and urinary tract infection in children with neurogenic bladder on intermittent catheterization. J Pediatr, 1998. 132: 704.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9580774

593. Schlager, T.A., et al. Effect of a single-use sterile catheter for each void on the frequency of bacteriuria in children with neurogenic bladder on intermittent catheterization for bladder emptying. Pediatrics, 2001. 108: E71.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11581479

594. Kanaheswari, Y., et al. Urinary tract infection and bacteriuria in children performing clean intermittent catheterization with reused catheters. Spinal Cord, 2014. 25: 25.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25420498

595. Defoor, W., et al. Safety of gentamicin bladder irrigations in complex urological cases. J Urol, 2006. 175: 1861.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16600780

596. Wan, J., et al. Intravesical instillation of gentamicin sulfate: in vitro, rat, canine, and human studies. Urology, 1994. 43: 531.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8154077

597. Misseri, R., et al. Reflux in cystoplasties. Arch Esp Urol, 2008. 61: 213.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18491737
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020 131

598. Soygur, T., et al. The need for ureteric re-implantation during augmentation cystoplasty: video-urodynamic evaluation. BJU Int, 2010. 105: 530.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19583716

599. Helmy, T.E., et al. Vesicouretral reflux with neuropathic bladder: Studying the resolution rate after ileocystoplasty. Urology, 2013. 82: 425.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23639239

600. Polackwich, A.S., et al. Long-term followup after endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with dextranomer/hyaluronic acid copolymer in patients with neurogenic bladder. J Urol, 2012. 188: 1511.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22910250

601. Engel, J.D., et al. Surgical versus endoscopic correction of vesicoureteral reflux in children with neurogenic bladder dysfunction. J Urol, 1997. 157: 2291.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9146655

602. Verhoef, M., et al. Sex education, relationships, and sexuality in young adults with spina bifida. Arch Phys Med Rehabil, 2005. 86: 979.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15895345

603. Elias, E.R., et al. Precocious puberty in girls with myelodysplasia. Pediatrics, 1994. 93: 521.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8115222

604. Cardenas, D.D., et al. Sexual Functioning in Adolescents and Young Adults With Spina Bifida. Arch Phys Med Rehabil, 2008. 89: 31.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18164327

605. Gatti, C., et al. Predictors of successful sexual partnering of adults with spina bifida. J Urol, 2009. 182: 1911.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19695634

606. Lassmann, J., et al. Sexual function in adult patients with spina bifida and its impact on quality of life. J Urol, 2007. 178: 1611.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17707040

607. Palmer, J.S., et al. Erectile dysfunction in patients with spina bifida is a treatable condition. J Urol, 2000. 164: 958.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10958716

608. Bong, G.W., et al. Sexual health in adult men with spina bifida. Sci World J, 2007. 7: 1466.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17767363

609. Overgoor, M.L.E., et al. Increased sexual health after restored genital sensation in male patients with spina bifida or a spinal cord injury: The TOMAX procedure. J Urol, 2013. 189: 626.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23079372

610. Stein, R., et al. Bladder augmentation and urinary diversion in patients with neurogenic bladder: Surgical considerations. J Pediatr Urol, 2012. 8: 153.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22264521

611. Castellan, M., et al. Complications after use of gastric segments for lower urinary tract reconstruction. J Urol, 2012. 187: 1823.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22425048

612. Nguyen, D.H., et al. The syndrome of dysuria and hematuria in pediatric urinary reconstruction with stomach. J. Urol., 1993. 150: 707
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8326629

613. Boissier, R., et al. What is the outcome of paediatric gastrocystoplasty when the patients reach adulthood? BJU Int, 2016. 118: 980.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27322857

614. Bogaert, G.A., et al. The physiology of gastrocystoplasty: once a stomach, always a stomach. J Urol, 1995. 153: 1977.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7752376

615. Herschorn, S., et al. Patient perspective of long-term outcome of augmentation cystoplasty for neurogenic bladder. Urology, 1998. 52: 672.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9763092

616. Medel, R., et al. Urinary continence outcome after augmentation ileocystoplasty as a single surgical procedure in patients with myelodysplasia. J Urol, 2002. 168: 1849.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12352374

617. McNamara, E.R., et al. 30-Day morbidity after augmentation enterocystoplasty and appendicovesicostomy: A NSQIP pediatric analysis. J Pediatr Urol, 2015. 11: 209.e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26049255

618. Du, K., et al. Enterocystoplasty 30-day outcomes from National Surgical Quality Improvement Program Pediatric 2012. J Pediatr Surg, 2015. 50: 1535.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25957024132
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020

619. Scales, C.D., Jr., et al. Evaluating outcomes of enterocystoplasty in patients with spina bifida: a review of the literature. J Urol, 2008. 180: 2323.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18930285

620. Metcalfe, P.D., et al. Bladder augmentation: complications in the pediatric population. Curr Urol Rep, 2007. 8: 152.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17303021

621. Schlomer, B.J., et al. Cumulative incidence of outcomes and urologic procedures after augmentation cystoplasty. J Pediatr Urol, 2014. 10: 1043.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24766857

622. Roth, J., et al. Long-Term Sequela of Pediatric Bladder Reconstruction. Curr Bladder Dysf Rep, 2015. 10: 419.
https://core.ac.uk/download/pdf/46963303.pdf

623. Casperson, K.J., et al. Ventriculoperitoneal shunt infections after bladder surgery: is mechanical bowel preparation necessary? J Urol, 2011. 186: 1571.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21855924

624. Stein, R., et al. Bladder augmentation and urinary diversion in patients with neurogenic bladder: non-surgical considerations. J Pediatr Urol, 2012. 8: 145.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21493159

625. Biardeau, X., et al. Risk of malignancy after augmentation cystoplasty: A systematic review. Neurourol Urodyn, 2016. 35: 675.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25867054

626. Higuchi, T.T., et al. Augmentation cystoplasty and risk of neoplasia: fact, fiction and controversy. J Urol, 2010. 184: 2492.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20961577

627. Husmann, D.A., et al. Long-term follow up of enteric bladder augmentations: The risk for malignancy. J Pediatr Urol, 2008. 4: 381.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18653384

628. Higuchi, T.T., et al. Annual endoscopy and urine cytology for the surveillance of bladder tumors after enterocystoplasty for congenital bladder anomalies. J Urol, 2011. 186: 1791.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21944100

629. Kokorowski, P.J., et al. Screening for malignancy after augmentation cystoplasty in children with spina bifida: A decision analysis. J Urol, 2011. 186: 1437.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21855939

630. Hamid, R., et al. Routine surveillance cystoscopy for patients with augmentation and substitution cystoplasty for benign urological conditions: is it necessary? BJU Int, 2009. 104: 392.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19239457

631. Lopez Pereira, P., et al. Are urodynamic studies really needed during bladder augmentation follow-up? J Pediatr Urol, 2009. 5: 30.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18774747

632. Eckstein, H.B., et al. Uretero-Cystoplastik. Akt. Urol, 1973. 4: 255. [No abstract available].

633. Youssif, M., et al. Augmentation ureterocystoplasty in boys with valve bladder syndrome. J Pediatr Urol, 2007. 3: 433.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18947790

634. Husmann, D.A., et al. Ureterocystoplasty: indications for a successful augmentation. J Urol, 2004. 171: 376.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665935

635. Marte, A., et al. A long-term follow-up of autoaugmentation in myelodysplastic children. BJU Int, 2002. 89: 928.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12010242

636. Cartwright, P.C., et al. Bladder autoaugmentation: early clinical experience. J Urol, 1989. 142: 505.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2746767

637. Chrzan, R., et al. Detrusorectomy reduces the need for augmentation and use of antimuscarinics in children with neuropathic bladders. J Pediatr Urol, 2013. 9: 193.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22364713

638. Hansen, E.L., et al. Promising long-term outcome of bladder autoaugmentation in children with neurogenic bladder dysfunction. J Urol, 2013. 190: 1869.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23707450

639. Cartwright, P.C. Bladder autoaugmentation (partial detrusor myectomy)--where does it stand after 2 decades? J Urol, 2013. 190: 1643.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23954194

640. Dik, P., et al. Detrusorectomy for neuropathic bladder in patients with spinal dysraphism. J Urol, 2003. 170: 1351.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501768
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020 133

641. Bandi, G., et al. Comparison of traditional enterocystoplasty and seromuscular colocystoplasty lined with urothelium. J Pediatr Urol, 2007. 3: 484.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18947800

642. Joseph, D.B., et al. Autologous cell seeded biodegradable scaffold for augmentation cystoplasty: Phase II study in children and adolescents with spina bifida. J Urol, 2014. 191: 1389.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24184366

643. Atala, A., et al. Tissue-engineered autologous bladders for patients needing cystoplasty. Lancet, 2006. 367: 1241.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16631879

644. Austin, P.F., et al. Advantages of rectus fascial slings for urinary incontinence in children with neuropathic bladders. J Urol, 2001. 165: 2369.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11398778

645. Guys, J.M., et al. Endoscopic treatment of urinary incontinence: long-term evaluation of the results. J Urol, 2001. 165: 2389.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11371983

646. Holmes, N.M., et al. Placement of artificial urinary sphincter in children and simultaneous gastrocystoplasty. J Urol, 2001. 165: 2366.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11371944

647. Kassouf, W., et al. Collagen injection for treatment of urinary incontinence in children. J Urol, 2001. 165: 1666.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11342951

648. Kryger, J.V., et al. Long-term results of artificial urinary sphincters in children are independent of age at implantation. J Urol, 2001. 165: 2377.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11371981

649. Naglo, A.S. Continence training of children with neurogenic bladder and detrusor hyperactivity: effect of atropine. Scand J Urol Nephrol, 1982. 16: 211.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7163785

650. Castellan, M., et al. Bladder neck sling for treatment of neurogenic incontinence in children with augmentation cystoplasty: long-term followup. J Urol, 2005. 173: 2128.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15879865

651. Chrzan, R., et al. Sling suspension of the bladder neck for pediatric urinary incontinence. J Pediatr Urol, 2009. 5: 82.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18976960

652. Pannek, J., et al. Clinical usefulness of the transobturator sub-urethral tape in the treatment of stress urinary incontinence in female patients with spinal cord lesion. J Spinal Cord Med, 2012. 35: 102.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22525323

653. Groen, L.A., et al. The advance male sling as a minimally invasive treatment for intrinsic sphincter deficiency in patients with neurogenic bladder sphincter dysfunction: A pilot study. Neurourol Urodyn, 2012. 31: 1284.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22847896

654. Scott, F.B., et al. Treatment of incontinence secondary to myelodysplasia by an implantable prosthetic urinary sphincter. South Med J, 1973. 66: 987.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4582131

655. Catti, M., et al. Artificial Urinary Sphincter in Children-Voiding or Emptying? An Evaluation of Functional Results in 44 Patients. J Urol, 2008. 180: 690.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18554645

656. Gonzalez, R., et al. Seromuscular colocystoplasty lined with urothelium: experience with 16 patients. Urology, 1995. 45: 124.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7817464

657. Kryger, J.V., et al. The outcome of artificial urinary sphincter placement after a mean 15-year follow-up in a paediatric population. BJU Int, 1999. 83: 1026.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10368250

658. Herndon, C.D., et al. The Indiana experience with artificial urinary sphincters in children and young adults. J Urol, 2003. 169: 650.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12544336

659. Simeoni, J., et al. Artificial urinary sphincter implantation for neurogenic bladder: a multi-institutional study in 107 children. Br J Urol, 1996. 78: 287.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8813930

660. Kryger, J.V., et al. Surgical management of urinary incontinence in children with neurogenic sphincteric incompetence. J Urol, 2000. 163: 256.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10604371134
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020

661. Grimsby, G.M., et al. Long-Term Outcomes of Bladder Neck Reconstruction without Augmentation Cystoplasty in Children. J Urol, 2016. 195: 155.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26173106

662. Whittam, B., et al. Long-term fate of the bladder after isolated bladder neck procedure. J Pediatr Urol, 2014. 10: 886.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24517903

663. Hayes, M.C., et al. The Pippi Salle urethral lengthening procedure; experience and outcome from three United Kingdom centres. BJU Int, 1999. 84: 701.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10510119

664. Szymanski, K.M., et al. Long-term outcomes of the Kropp and Salle urethral lengthening bladder neck reconstruction procedures. J Pediatr Urol, 2016. 12: 403.e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27687531

665. Churchill, B.M., et al. Improved continence in patients with neurogenic sphincteric incompetence with combination tubularized posterior urethroplasty and fascial wrap: The lengthening, narrowing and tightening procedure. J Urol, 2010. 184: 1763.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20728163

666. Alova, I., et al. Long-term effects of endoscopic injection of dextranomer/hyaluronic acid based implants for treatment of urinary incontinence in children with neurogenic bladder. J Urol, 2012. 188: 1905.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22998918

667. Guys, J.M., et al. Endoscopic injection with polydimethylsiloxane for the treatment of pediatric urinary incontinence in the neurogenic bladder: long-term results. J Urol, 2006. 175: 1106.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469633

668. De Vocht, T.F., et al. Long-Term Results of Bulking Agent Injection for Persistent Incontinence in Cases of Neurogenic Bladder Dysfunction. J Urol, 2010. 183: 719.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20022056

669. Alova, I., et al. Outcome of continence procedures after failed endoscopic treatment with dextranomer-based implants (DEFLUX). J Pediatr Urol, 2012. 8: 40.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21277831

670. De Troyer, B., et al. A comparative study between continent diversion and bladder neck closure versus continent diversion and bladder neck reconstruction in children. J Pediatr Urol, 2011. 7: 209.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20488754

671. Kavanagh, A., et al. Bladder neck closure in conjunction with enterocystoplasty and mitrofanoff diversion for complex incontinence: Closing the door for good. J Urol, 2012. 188: 1561.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22910244

672. Shpall, A.I., et al. Bladder neck closure with lower urinary tract reconstruction: technique and long-term followup. J Urol, 2004. 172: 2296.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15538252

673. Landau, E.H., et al. Bladder neck closure in children: a decade of followup. J Urol, 2009. 182: 1797.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19692069

674. Deuker, M., et al. Long-term outcome after urinary diversion using the ileocecal segment in children and adolescents: Complications of the efferent segment. J Pediatr Urol, 2016. 12: 247.e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27282550

675. Faure, A., et al. Bladder continent catheterizable conduit (the Mitrofanoff procedure): Long-term issues that should not be underestimated. J Pediatr Surg., 2016. 11.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27707652

676. Landau, E.H., et al. Superiority of the VQZ over the tubularized skin flap and the umbilicus for continent abdominal stoma in children. J Urol, 2008. 180: 1761.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18721990

677. Stein, R., et al. Urinary diversion in children and adolescents with neurogenic bladder: the Mainz experience Part III: Colonic conduit. Pediatr Nephrol, 2005.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15864655

678. Cass, A.S., et al. A 22-year followup of ileal conduits in children with a neurogenic bladder. J Urol, 1984. 132: 529.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6471190

679. Dunn, M., et al. The long-term results of ileal conduit urinary diversion in children. Br J Urol, 1979. 51: 458.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/534825

680. Middleton, A.W., Jr., et al. Ileal conduits in children at the Massachusetts General Hospital from 1955 to 1970. J Urol, 1976. 115: 591.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1271557

681. Mitchell, M.E., et al. Intestinocystoplasty and total bladder replacement in children and young adults: followup in 129 cases. J Urol, 1987. 138: 579.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3625861
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020 135

682. Shekarriz, B., et al. Surgical complications of bladder augmentation: comparison between various enterocystoplasties in 133 patients. Urology, 2000. 55: 123.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10654908

683. Balachandra, B., et al. Adenocarcinoma arising in a gastrocystoplasty. J Clin Pathol, 2007. 60: 85.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17213351

684. Castellan, M., et al. Tumor in bladder reservoir after gastrocystoplasty. J Urol, 2007. 178: 1771.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17707009

685. Soergel, T.M., et al. Transitional cell carcinoma of the bladder following augmentation cystoplasty for the neuropathic bladder. J Urol, 2004. 172: 1649.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371782

686. Sung, M.T., et al. Urothelial carcinoma following augmentation cystoplasty: an aggressive variant with distinct clinicopathological characteristics and molecular genetic alterations. Histopathology, 2009. 55: 161.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19694823

687. Vemulakonda, V.M., et al. Metastatic adenocarcinoma after augmentation gastrocystoplasty. J Urol, 2008. 179: 1094.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18206936

688. Austin, J.C., et al. Patients With Spina Bifida and Bladder Cancer: Atypical Presentation, Advanced Stage and Poor Survival. J Urol, 2007. 178: 798.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17631349

689. Sammer, U., et al. Do we need surveillance urethro-cystoscopy in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction? PLoS ONE, 2015. 10: e0140970.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26513149

690. Lebowitz, R.L., et al. Neonatal hydronephrosis: 146 cases. Radiol Clin North Am, 1977. 15: 49.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/139634

691. Brown, T., et al. Neonatal hydronephrosis in the era of sonography. AJR Am J Roentgenol, 1987. 148: 959.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3034009

692. Koff, S.A. Problematic ureteropelvic junction obstruction. J Urol, 1987. 138: 390.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3599261

693. Gunn, T.R., et al. Antenatal diagnosis of urinary tract abnormalities by ultrasonography after 28 weeks' gestation: incidence and outcome. Am J Obstet Gynecol, 1995. 172: 479.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7856673

694. Grignon, A., et al. Ureteropelvic junction stenosis: antenatal ultrasonographic diagnosis, postnatal investigation, and follow-up. Radiology, 1986. 160: 649.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3526403

695. Flashner, S.C., et al., Ureteropelvic junction, in Clinical Pediatric Urology. 1976, WB Saunders: Philadelphia.

696. Thomas, D.F. Prenatally detected uropathy: epidemiological considerations. Br J Urol, 1998. 81 Suppl 2: 8.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9602790

697. Ebel, K.D. Uroradiology in the fetus and newborn: diagnosis and follow-up of congenital obstruction of the urinary tract. Pediatr Radiol, 1998. 28: 630.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9716640

698. O'Reilly, P., et al. Consensus on diuresis renography for investigating the dilated upper urinary tract. Radionuclides in Nephrourology Group. Consensus Committee on Diuresis Renography. J Nucl Med, 1996. 37: 1872.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8917195

699. Choong, K.K., et al. Volume expanded diuretic renography in the postnatal assessment of suspected ureteropelvic junction obstruction. J Nucl Med, 1992. 33: 2094.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1460498

700. Reddy, P.P., et al. Prenatal diagnosis. Therapeutic implications. Urol Clin North Am, 1998. 25: 171.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9633572

701. Braga, L.H., et al. Pilot randomized, placebo controlled trial to investigate the effect of antibiotic prophylaxis on the rate of urinary tract infection in infants with prenatal hydronephrosis. J Urol, 2014. 191: 1501.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24679865

702. Craig, J., et al., Long-term antibiotics to prevent urinary tract infection in children with isolated vesicoureteric reflux: a placebo-controlled randomized trial. , in Australian and New Zeland Society of Nephrology 38th Annual Scientific Meeting 2002: Sydney.

703. Silay, M.S., et al. The role of antibiotic prophylaxis in antenatal hydronephrosis: A systematic review. J Ped Urol, 2017. prior to print
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28462806

704. Novick, A.C., et al., Surgery of the kidney, in Campell's Urology. 1998, WB Saunders: Philadelphia.

705. Reddy, M.N., et al. The laparoscopic pyeloplasty: is there a role in the age of robotics? Urol Clin North Am, 2015. 42: 43.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25455171136
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020

706. Tasian, G.E., et al. The robotic-assisted laparoscopic pyeloplasty: gateway to advanced reconstruction. Urol Clin North Am, 2015. 42: 89.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25455175

707. Huang, Y., et al. An updated meta-analysis of laparoscopic versus open pyeloplasty for ureteropelvic junction obstruction in children. Int J Clin Exp Med, 2015. 8: 4922.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26131065

708. Cundy, T.P., et al. Meta-analysis of robot-assisted vs conventional laparoscopic and open pyeloplasty in children. BJU Int, 2014. 114: 582.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25383399

709. Trevisani, L.F., et al. Current controversies in pediatric urologic robotic surgery. Curr Opin Urol, 2013. 23: 72.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23169150

710. Arena, F., et al. Conservative treatment in primary neonatal megaureter. Eur J Pediatr Surg, 1998. 8: 347.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9926303

711. Peters, C.A., et al. Congenital obstructed megaureters in early infancy: diagnosis and treatment. J Urol, 1989. 142: 641.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2746792

712. Onen, A., et al. Long-term followup of prenatally detected severe bilateral newborn hydronephrosis initially managed nonoperatively. J Urol, 2002. 168: 1118.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12187248

713. Shukla, A.R., et al. Prenatally detected primary megaureter: a role for extended followup. J Urol, 2005. 173: 1353.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758800

714. Sripathi, V., et al. Primary obstructive megaureter. J Pediatr Surg, 1991. 26: 826.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1895193

715. Lee, T., et al. Impact of Clinical Guidelines on Voiding Cystourethrogram Use and Vesicoureteral Reflux Incidence. J Urol, 2018. 199: 831.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28866466

716. Fanos, V., et al. Antibiotics or surgery for vesicoureteric reflux in children. Lancet, 2004. 364: 1720.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15530633

717. Sargent, M.A. What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? Pediatr Radiol, 2000. 30: 587.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11009294

718. Skoog, S.J., et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel Summary Report: Clinical Practice Guidelines for Screening Siblings of Children With Vesicoureteral Reflux and Neonates/Infants With Prenatal Hydronephrosis. J Urol, 2010. 184: 1145.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20650494

719. Estrada, C.R., Jr., et al. Nomograms for predicting annual resolution rate of primary vesicoureteral reflux: results from 2,462 children. J Urol, 2009. 182: 1535.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19683762

720. Pirker, M.E., et al. Renal scarring in familial vesicoureteral reflux: is prevention possible? J Urol, 2006. 176: 1842.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945668

721. Alsaywid, B.S., et al. High grade primary vesicoureteral reflux in boys: long-term results of a prospective cohort study. J Urol, 2010. 184: 1598.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20728178

722. Hannula, A., et al. Vesicoureteral reflux in children with suspected and proven urinary tract infection. Pediatr Nephrol, 2010. 25: 1463.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20467791

723. Menezes, M., et al. Familial vesicoureteral reflux--is screening beneficial? J Urol, 2009. 182: 1673.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19692047

724. Noe, H.N. The long-term results of prospective sibling reflux screening. J Urol, 1992. 148: 1739.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1433599

725. Ural, Z., et al. Bladder dynamics and vesicoureteral reflux: factors associated with idiopathic lower urinary tract dysfunction in children. J Urol, 2008. 179: 1564.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18295262

726. Sillen, U., et al. The Swedish reflux trial in children: v. Bladder dysfunction. J Urol, 2010. 184: 298.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20488486

727. Esbjorner, E., et al. Management of children with dilating vesico-ureteric reflux in Sweden. Acta Paediatr, 2004. 93: 37.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14989437

728. Sjostrom, S., et al. Spontaneous resolution of high grade infantile vesicoureteral reflux. J Urol, 2004. 172: 694.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247764
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020 137

729. Knudson, M.J., et al. Predictive factors of early spontaneous resolution in children with primary vesicoureteral reflux. J Urol, 2007. 178: 1684.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17707023

730. Sjostrom, S., et al. Predictive factors for resolution of congenital high grade vesicoureteral reflux in infants: results of univariate and multivariate analyses. J Urol, 2010. 183: 1177.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20096864

731. Yeung, C.K., et al. Renal and bladder functional status at diagnosis as predictive factors for the outcome of primary vesicoureteral reflux in children. J Urol, 2006. 176: 1152.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16890714

732. Mohanan, N., et al. Renal parenchymal damage in intermediate and high grade infantile vesicoureteral reflux. J Urol, 2008. 180: 1635.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18708232

733. Olbing, H., et al. New renal scars in children with severe VUR: a 10-year study of randomized treatment. Pediatr Nephrol, 2003. 18: 1128.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14523634

734. Peters, C., et al. Vesicoureteral reflux associated renal damage: congenital reflux nephropathy and acquired renal scarring. J Urol, 2010. 184: 265.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20483150

735. Coplen, D.E., et al. Correlation of prenatal and postnatal ultrasound findings with the incidence of vesicoureteral reflux in children with fetal renal pelvic dilatation. J Urol, 2008. 180: 1631.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18718617

736. Estrada, C.R., et al. Vesicoureteral reflux and urinary tract infection in children with a history of prenatal hydronephrosis--should voiding cystourethrography be performed in cases of postnatally persistent grade II hydronephrosis? J Urol, 2009. 181: 801.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19095265

737. Lee, R.S., et al. Antenatal hydronephrosis as a predictor of postnatal outcome: a meta-analysis. Pediatrics, 2006. 118: 586.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16882811

738. Mallik, M., et al. Antenatally detected urinary tract abnormalities: more detection but less action. Pediatr Nephrol, 2008. 23: 897.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18278521

739. Phan, V., et al. Vesicoureteral reflux in infants with isolated antenatal hydronephrosis. Pediatr Nephrol, 2003. 18: 1224.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14586679

740. Ylinen, E., et al. Risk of renal scarring in vesicoureteral reflux detected either antenatally or during the neonatal period. Urology, 2003. 61: 1238.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12809909

741. Naseer, S.R., et al. New renal scars in children with urinary tract infections, vesicoureteral reflux and voiding dysfunction: a prospective evaluation. J Urol, 1997. 158: 566.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9224361

742. Blumenthal, I. Vesicoureteric reflux and urinary tract infection in children. Postgrad Med J, 2006. 82: 31.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16397077

743. Darge, K., et al. Current status of vesicoureteral reflux diagnosis. World J Urol, 2004. 22: 88.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15173954

744. Lebowitz, R.L., et al. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children. Pediatr Radiol, 1985. 15: 105.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3975102

745. Westwood, M.E., et al. Further investigation of confirmed urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. BMC Pediatr, 2005. 5: 2.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15769296

746. Snow, B.W., et al. Non-invasive vesicoureteral reflux imaging. J Pediatr Urol, 2010. 6: 543.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20488755

747. Darge, K. Voiding urosonography with US contrast agents for the diagnosis of vesicoureteric reflux in children. II. Comparison with radiological examinations. Pediatr Radiol, 2008. 38: 54.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17639371

748. Papadopoulou, F., et al. Harmonic voiding urosonography with a second-generation contrast agent for the diagnosis of vesicoureteral reflux. Pediatr Radiol, 2009. 39: 239.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19096835138
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020

749. Takazakura, R., et al. Magnetic resonance voiding cystourethrography for vesicoureteral reflux. J Magn Reson Imaging, 2007. 25: 170.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17154372

750. Duran, C., et al. Contrast-enhanced Voiding Urosonography for Vesicoureteral Reflux Diagnosis in Children. Radiographics, 2017. 37: 1854.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29019761

751. Ntoulia, A., et al. Contrast-enhanced voiding urosonography (ceVUS) with the intravesical administration of the ultrasound contrast agent Optison for vesicoureteral reflux detection in children: a prospective clinical trial. Pediatr Radiol, 2018. 48: 216.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29181582

752. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: report of the International Reflux Study Committee Pediatrics, 1981. 67: 392.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7017578

753. Scherz, H.C., et al. The selective use of dimercaptosuccinic acid renal scans in children with vesicoureteral reflux. J Urol, 1994. 152: 628.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8021985

754. Hoberman, A., et al. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. N Engl J Med, 2003. 348: 195.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12529459

755. Hong, I.K., et al. Prediction of vesicoureteral reflux in children with febrile urinary tract infection using relative uptake and cortical defect in DMSA scan. Pediatr Neonatol, 2018. 59: 618.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29576374

756. Grazioli, S., et al. Antenatal and postnatal ultrasound in the evaluation of the risk of vesicoureteral reflux. Pediatr Nephrol, 2010. 25: 1687.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20524012

757. Lidefelt, K.J., et al. Antenatal hydronephrosis: infants with minor postnatal dilatation do not need prophylaxis. Pediatr Nephrol, 2008. 23: 2021.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18560902

758. Hafez, A.T., et al. Analysis of trends on serial ultrasound for high grade neonatal hydronephrosis. J Urol, 2002. 168: 1518.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12352447

759. Lee, J.H., et al. Nonrefluxing neonatal hydronephrosis and the risk of urinary tract infection. J Urol, 2008. 179: 1524.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18295269

760. Sidhu, G., et al. Outcome of isolated antenatal hydronephrosis: a systematic review and meta-analysis. Pediatr Nephrol, 2006. 21: 218.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16362721

761. Visuri, S., et al. Postnatal imaging of prenatally detected hydronephrosis-when is voiding cystourethrogram necessary? Pediatr Nephrol, 2018. 33: 1751.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29626243

762. Houle, A.M., et al. Impact of early screening for reflux in siblings on the detection of renal damage. BJU Int, 2004. 94: 123.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15217445

763. Puri, P., et al. Urinary tract infection and renal damage in sibling vesicoureteral reflux. J Urol, 1998. 160: 1028.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9719271

764. Shaikh, N., et al. Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract infection: a meta-analysis with individual patient data. JAMA Pediatr, 2014. 168: 893.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25089634

765. Hansson, S., et al. Dimercapto-succinic acid scintigraphy instead of voiding cystourethrography for infants with urinary tract infection. J Urol, 2004. 172: 1071.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15311040

766. Herz, D., et al. 5-year prospective results of dimercapto-succinic acid imaging in children with febrile urinary tract infection: proof that the top-down approach works. J Urol, 2010. 184: 1703.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20728131

767. Preda, I., et al. Normal dimercaptosuccinic acid scintigraphy makes voiding cystourethrography unnecessary after urinary tract infection. J Pediatr, 2007. 151: 581.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18035134

768. Colen, J., et al. Dysfunctional elimination syndrome is a negative predictor for vesicoureteral reflux. J Pediatr Urol, 2006. 2: 312.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18947628
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020 139

769. Shaikh, N., et al. Recurrent Urinary Tract Infections in Children With Bladder and Bowel Dysfunction. Pediatrics, 2016. 137.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26647376

770. Elder, J.S., et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. J Urol, 1997. 157: 1846.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9112544

771. Dias, C.S., et al. Risk factors for recurrent urinary tract infections in a cohort of patients with primary vesicoureteral reflux. Pediatr Infect Dis J, 2010. 29: 139.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20135833

772. Wheeler, D.M., et al. Interventions for primary vesicoureteric reflux. Cochrane Database Syst Rev, 2004: CD001532.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15266449

773. Williams, G.J., et al. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. Cochrane Database Syst Rev, 2006: CD001534.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16855971

774. Singh-Grewal, D., et al. Circumcision for the prevention of urinary tract infection in boys: a systematic review of randomised trials and observational studies. Arch Dis Child, 2005. 90: 853.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15890696

775. Greenfield, S.P. Antibiotic prophylaxis in pediatric urology: an update. Curr Urol Rep, 2011. 12: 126.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21229337

776. Greenfield, S.P., et al. Vesicoureteral reflux: the RIVUR study and the way forward. J Urol, 2008. 179: 405.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18076937

777. Brandstrom, P., et al. The Swedish reflux trial in children: IV. Renal damage. J Urol, 2010. 184: 292.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20488494

778. Hoberman, A., et al. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. N Engl J Med, 2014. 370: 2367.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24795142

779. de Bessa, J., Jr., et al. Antibiotic prophylaxis for prevention of febrile urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux: a meta-analysis of randomized, controlled trials comparing dilated to nondilated vesicoureteral reflux. J Urol, 2015. 193: 1772.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25817142

780. Hidas, G., et al. Predicting the Risk of Breakthrough Urinary Tract Infections: Primary Vesicoureteral Reflux. J Urol, 2015. 194: 1396.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26066405

781. Mathews, R., et al. The role of antimicrobial prophylaxis in the management of children with vesicoureteral reflux- -the RIVUR study outcomes. Adv Chronic Kidney Dis, 2015. 22: 325.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26088078

782. Wang, Z.T., et al. A Reanalysis of the RIVUR Trial Using a Risk Classification System. J Urol, 2018. 199: 1608.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29198997

783. Dogan, H.S., et al. Factors affecting the success of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux and comparison of two dextranomer based bulking agents: does bulking substance matter? J Pediatr Urol, 2015. 11: 90.e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25791422

784. Kocherov, S., et al. Multicenter survey of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux using polyacrylatepolyalcohol bulking copolymer (Vantris). Urology, 2014. 84: 689.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25168553

785. Puri, P., et al. Multicenter survey of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux using polytetrafluoroethylene. J Urol, 1998. 160: 1007.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9719265

786. Steyaert, H., et al. Migration of PTFE paste particles to the kidney after treatment for vesico-ureteric reflux. BJU Int, 2000. 85: 168.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10619969

787. Lightner, D.J. Review of the available urethral bulking agents. Curr Opin Urol, 2002. 12: 333.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12072655

788. Elder, J.S., et al. Endoscopic therapy for vesicoureteral reflux: a meta-analysis. I. Reflux resolution and urinary tract infection. J Urol, 2006. 175: 716.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16407037

789. Ben-Meir, D., et al. Late-onset Uretero-vesical Junction Obstruction Following Endoscopic Injection of Bulking Material for the Treatment of Vesico-ureteral Reflux. Urology, 2017. 101: 60.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27993711140
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020

790. Warchol, S., et al. Endoscopic correction of vesicoureteral reflux in children using polyacrylate-polyalcohol copolymer (Vantris): 5-years of prospective follow-up. Cent Eur J Urol, 2017. 70: 314.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29104797

791. Okawada, M., et al. Incidence of ureterovesical obstruction and Cohen antireflux surgery after Deflux(R) treatment for vesicoureteric reflux. J Pediatr Surg, 2018. 53: 310.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29217322

792. Holmdahl, G., et al. The Swedish reflux trial in children: II. Vesicoureteral reflux outcome. J Urol, 2010. 184: 280.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20488469

793. Duckett, J.W., et al. Surgical results: International Reflux Study in Children--United States branch. J Urol, 1992. 148: 1674.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1433586

794. Lipski, B.A., et al. Voiding dysfunction after bilateral extravesical ureteral reimplantation. J Urol, 1998. 159: 1019.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9474222

795. Kurtz, M.P., et al. Robotic versus open pediatric ureteral reimplantation: Costs and complications from a nationwide sample. J Pediatr Urol, 2016. 12: 408.e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27593917

796. Esposito, C., et al. Robot-assisted extravesical ureteral reimplantation (revur) for unilateral vesico-ureteral reflux in children: results of a multicentric international survey. World J Urol, 2018. 36: 481.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29248949

797. Deng, T., et al. Robot-assisted laparoscopic versus open ureteral reimplantation for pediatric vesicoureteral reflux: a systematic review and meta-analysis. World J Urol, 2018. 36: 819.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29374841

798. Boysen, W.R., et al. Prospective multicenter study on robot-assisted laparoscopic extravesical ureteral reimplantation (RALUR-EV): Outcomes and complications. J Pediatr Urol, 2018. 14: 262.e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29503220

799. Austin, J.C., et al. Vesicoureteral reflux: who benefits from correction. Urol Clin North Am, 2010. 37: 243.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20569802

800. Canon, S.J., et al. Vesicoscopic cross-trigonal ureteral reimplantation: a minimally invasive option for repair of vesicoureteral reflux. J Urol, 2007. 178: 269.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17499791

801. Chung, P.H., et al. Comparing open and pneumovesical approach for ureteric reimplantation in pediatric patients--a preliminary review. J Pediatr Surg, 2008. 43: 2246.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19040945

802. El-Ghoneimi, A. Paediatric laparoscopic surgery. Curr Opin Urol, 2003. 13: 329.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12811298

803. Grimsby, G.M., et al. Multi-institutional review of outcomes of robot-assisted laparoscopic extravesical ureteral reimplantation. J Urol, 2015. 193: 1791.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25301094

804. Janetschek, G., et al. Laparoscopic ureteral anti-reflux plasty reimplantation. First clinical experience. Ann Urol (Paris), 1995. 29: 101.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7645993

805. Jayanthi, V., et al. Vesicoscopic ureteral reimplantation: a minimally invasive technique for the definitive repair of vesicoureteral reflux. Adv Urol, 2008: 973616.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19009038

806. Marchini, G.S., et al. Robotic assisted laparoscopic ureteral reimplantation in children: case matched comparative study with open surgical approach. J Urol, 2011. 185: 1870.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21421223

807. Riquelme, M., et al. Laparoscopic extravesical transperitoneal approach for vesicoureteral reflux. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2006. 16: 312.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16796449

808. Straub, M., et al. Diagnosis and metaphylaxis of stone disease. Consensus concept of the National Working Committee on Stone Disease for the upcoming German Urolithiasis Guideline. World J Urol, 2005. 23: 309.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16315051

809. Metcalfe, P.D., et al. What is the need for additional bladder surgery after bladder augmentation in childhood? J Urol, 2006. 176: 1801.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945653

810. Bush, N.C., et al. Hospitalizations for pediatric stone disease in United States, 2002-2007. J Urol, 2010. 183: 1151.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20096871
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020 141

811. Novak, T.E., et al. Sex prevalence of pediatric kidney stone disease in the United States: an epidemiologic investigation. Urology, 2009. 74: 104.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19428065

812. Tasian, G.E., et al. Annual Incidence of Nephrolithiasis among Children and Adults in South Carolina from 1997 to 2012. Clin J Am Soc Nephrol, 2016. 11: 488.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26769765

813. Sas, D.J., et al. Increasing incidence of kidney stones in children evaluated in the emergency department. J Pediatr, 2010. 157: 132.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20362300

814. Kirejczyk, J.K., et al. An association between kidney stone composition and urinary metabolic disturbances in children. J Pediatr Urol, 2014. 10: 130.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23953243

815. Saitz, T.R., et al. 24 Hour urine metabolic differences between solitary and multiple stone formers: Results of the Collaboration on Urolithiasis in Pediatrics (CUP) working group. J Pediatr Urol, 2017. 13: 506.e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28526618

816. Kruse, K., et al. Reference values for urinary calcium excretion and screening for hypercalciuria in children and adolescents. Eur J Pediatr, 1984. 143: 25.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6510426

817. Sargent, J.D., et al. Normal values for random urinary calcium to creatinine ratios in infancy. J Pediatr, 1993. 123: 393.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8355114

818. Stapleton, F.B., et al. Urinary excretion of calcium following an oral calcium loading test in healthy children. Pediatrics, 1982. 69: 594.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7079015

819. Borghi, L., et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. N Engl J Med, 2002. 346: 77.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11784873

820. Curhan, G.C., et al. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. N Engl J Med, 1993. 328: 833.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8441427

821. Bartosh, S.M. Medical management of pediatric stone disease. Urol Clin North Am, 2004. 31: 575.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15313066

822. Choi, J.N., et al. Low-dose thiazide diuretics in children with idiopathic renal hypercalciuria. Acta Paediatr, 2011. 100: e71.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21284722

823. Naseri, M., et al. Role of high-dose hydrochlorothiazide in idiopathic hypercalciuric urolithiasis of childhood. Iran J Kidney Dis, 2011. 5: 162.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21525575

824. Preminger, G.M., et al. Eventual attenuation of hypocalciuric response to hydrochlorothiazide in absorptive hypercalciuria. J Urol, 1987. 137: 1104.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3586136

825. Tekin, A., et al. Oral potassium citrate treatment for idiopathic hypocitruria in children with calcium urolithiasis. J Urol, 2002. 168: 2572.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441986

826. Hoppe, B., et al. Urinary calcium oxalate saturation in healthy infants and children. J Urol, 1997. 158: 557.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9224359

827. Neuhaus, T.J., et al. Urinary oxalate excretion in urolithiasis and nephrocalcinosis. Arch Dis Child, 2000. 82: 322.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10735843

828. Turudic, D., et al. Calcium oxalate urolithiasis in children: urinary promoters/inhibitors and role of their ratios. Eur J Pediatr, 2016. 175: 1959.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27730307

829. Morgenstern, B.Z., et al. Urinary oxalate and glycolate excretion patterns in the first year of life: a longitudinal study. J Pediatr, 1993. 123: 248.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8345420

830. Defoor, W., et al. Results of a prospective trial to compare normal urine supersaturation in children and adults. J Urol, 2005. 174: 1708.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16148687

831. Kovacevic, L., et al. From hypercalciuria to hypocitraturia--a shifting trend in pediatric urolithiasis? J Urol, 2012. 188: 1623.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22910255142
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020

832. Tekin, A., et al. A study of the etiology of idiopathic calcium urolithiasis in children: hypocitruria is the most important risk factor. J Urol, 2000. 164: 162.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10840454

833. Celiksoy, M.H., et al. Metabolic disorders in Turkish children with urolithiasis. Urology, 2015. 85: 909.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25817115

834. DeFoor, W., et al. Calcium-to-Citrate Ratio Distinguishes Solitary and Recurrent Urinary Stone Forming Children. J Urol, 2017. 198: 416.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28365270

835. Zu'bi, F., et al. Stone growth patterns and risk for surgery among children presenting with hypercalciuria, hypocitraturia and cystinuria as underlying metabolic causes of urolithiasis. J Pediatr Urol, 2017. 13: 357.e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28865885

836. Tekin, A., et al. Cystine calculi in children: the results of a metabolic evaluation and response to medical therapy. J Urol, 2001. 165: 2328.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11371943

837. Gabrielsen, J.S., et al. Pediatric urinary stone composition in the United States. J Urol, 2012. 187: 2182.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22503021

838. Rellum, D.M., et al. Pediatric urolithiasis in a non-endemic country: a single center experience from The Netherlands. J Pediatr Urol, 2014. 10: 155.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23981680

839. Bove, P., et al. Reexamining the value of hematuria testing in patients with acute flank pain. J Urol, 1999. 162: 685.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458342

840. Sternberg, K., et al. Pediatric stone disease: an evolving experience. J Urol, 2005. 174: 1711.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16148688

841. Memarsadeghi, M., et al. Unenhanced multi-detector row CT in patients suspected of having urinary stone disease: effect of section width on diagnosis. Radiology, 2005. 235: 530.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758192

842. Oner, S., et al. Comparison of spiral CT and US in the evaluation of pediatric urolithiasis. Jbr-btr, 2004. 87: 219.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15587558

843. Strouse, P.J., et al. Non-contrast thin-section helical CT of urinary tract calculi in children. Pediatr Radiol, 2002. 32: 326.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11956719

844. Kwon, J.K., et al. Usefulness of low-dose nonenhanced computed tomography with iterative reconstruction for evaluation of urolithiasis: diagnostic performance and agreement between the urologist and the radiologist. Urology, 2015. 85: 531.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25733262

845. Alpay, H., et al. Clinical and metabolic features of urolithiasis and microlithiasis in children. Pediatr Nephrol, 2009. 24: 2203.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19603196

846. Skolarikos, A., et al. Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU guidelines. Eur Urol, 2015. 67: 750.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25454613

847. Chan, K.H., et al. The ability of a limited metabolic assessment to identify pediatric stone formers with metabolic abnormalities. J Pediatr Urol, 2018. 14: 331.e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30177386

848. Chan, K.H., et al. Initial collection of an inadequate 24-hour urine sample in children does not predict subsequent inadequate collections. J Pediatr Urol, 2019. 15: 74.e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30467015

849. Raza, A., et al. Pediatric urolithiasis: 15 years of local experience with minimally invasive endourological management of pediatric calculi. J Urol, 2005. 174: 682.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16006948

850. Rizvi, S.A., et al. Pediatric urolithiasis: developing nation perspectives. J Urol, 2002. 168: 1522.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12352448

851. Shahat, A., et al. Is Tamsulosin Effective after Shock Wave Lithotripsy for Pediatric Renal Stones? A Randomized, Controlled Study. J Urol, 2016. 195: 1284.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26926538

852. Velazquez, N., et al. Medical expulsive therapy for pediatric urolithiasis: Systematic review and meta-analysis. J Pediatr Urol, 2015. 11: 321.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26165192

853. Dincel, N., et al. Are small residual stone fragments really insignificant in children? J Pediatr Surg, 2013. 48: 840.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23583144
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020 143

854. El-Assmy, A., et al. Clinically Insignificant Residual Fragments: Is It an Appropriate Term in Children? Urology, 2015. 86: 593.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26126693

855. Akin, Y., et al. Long-term effects of pediatric extracorporeal shockwave lithotripsy on renal function. Res Rep Urol, 2014. 6: 21.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24892029

856. Aksoy, Y., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy in children: experience using a mpl-9000 lithotriptor. World J Urol, 2004. 22: 115.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14740160

857. Aldridge, R.D., et al. Anesthesia for pediatric lithotripsy. Paediatr Anaesth, 2006. 16: 236.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16490086

858. McLorie, G.A., et al. Safety and efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy in infants. Can J Urol, 2003. 10: 2051.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14704109

859. Reisiger, K., et al. Pediatric nephrolithiasis: does treatment affect renal growth? Urology, 2007. 69: 1190.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17572213

860. Villanyi, K.K., et al. Short-term changes in renal function after extracorporeal shock wave lithotripsy in children. J Urol, 2001. 166: 222.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11435873

861. Vlajkovic, M., et al. Long-term functional outcome of kidneys in children with urolithiasis after ESWL treatment. Eur J Pediatr Surg, 2002. 12: 118.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12015657

862. Willis, L.R., et al. Relationship between kidney size, renal injury, and renal impairment induced by shock wave lithotripsy. J Am Soc Nephrol, 1999. 10: 1753.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10446943

863. Ather, M.H., et al. Does size and site matter for renal stones up to 30-mm in size in children treated by extracorporeal lithotripsy? Urology, 2003. 61: 212.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12559298

864. Muslumanoglu, A.Y., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy as first line treatment alternative for urinary tract stones in children: a large scale retrospective analysis. J Urol, 2003. 170: 2405.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14634438

865. Ugur, G., et al. Anaesthetic/analgesic management of extracorporeal shock wave lithotripsy in paediatric patients. Paediatr Anaesth, 2003. 13: 85.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12535048

866. Afshar, K., et al. Outcome of small residual stone fragments following shock wave lithotripsy in children. J Urol, 2004. 172: 1600.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371769

867. Al-Busaidy, S.S., et al. Pediatric staghorn calculi: the role of extracorporeal shock wave lithotripsy monotherapy with special reference to ureteral stenting. J Urol, 2003. 169: 629.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12544330

868. Lottmann, H.B., et al. Monotherapy extracorporeal shock wave lithotripsy for the treatment of staghorn calculi in children. J Urol, 2001. 165: 2324.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11371942

869. Rodrigues Netto, N., Jr., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy in children. J Urol, 2002. 167: 2164.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11956471

870. Tan, A.H., et al. Results of shockwave lithotripsy for pediatric urolithiasis. J Endourol, 2004. 18: 527.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15333214

871. Demirkesen, O., et al. Efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy for isolated lower caliceal stones in children compared with stones in other renal locations. Urology, 2006. 67: 170.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16413356

872. Onal, B., et al. The impact of caliceal pelvic anatomy on stone clearance after shock wave lithotripsy for pediatric lower pole stones. J Urol, 2004. 172: 1082.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15311043

873. Ozgur Tan, M., et al. The impact of radiological anatomy in clearance of lower calyceal stones after shock wave lithotripsy in paediatric patients. Eur Urol, 2003. 43: 188.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12565778

874. Hochreiter, W.W., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy for distal ureteral calculi: what a powerful machine can achieve. J Urol, 2003. 169: 878.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576804144
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020

875. Landau, E.H., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy is highly effective for ureteral calculi in children. J Urol, 2001. 165: 2316.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11371970

876. McAdams, S., et al. Preoperative Stone Attenuation Value Predicts Success After Shock Wave Lithotripsy in Children. J Urol, 2010. 184: 1804.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20728112

877. Dogan, H.S., et al. A new nomogram for prediction of outcome of pediatric shock-wave lithotripsy. J Pediatr Urol, 2015. 11: 84 e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25812469

878. Onal, B., et al. Nomogram and scoring system for predicting stone-free status after extracorporeal shock wave lithotripsy in children with urolithiasis. BJU Int, 2013. 111: 344.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22672514

879. Yanaral, F., et al. Shock-wave Lithotripsy for Pediatric Patients: Which Nomogram Can Better Predict Postoperative Outcomes? Urology, 2018. 117: 126.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29630952

880. Ergin, G., et al. Shock wave lithotripsy or retrograde intrarenal surgery: which one is more effective for 10-20-mm renal stones in children. Ir J Med Sci, 2018. 187: 1121.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29502272

881. Marchetti, K.A., et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy versus ureteroscopy for management of pediatric nephrolithiasis in upper urinary tract stones: multi-institutional outcomes of efficacy and morbidity. J Pediatr Urol, 2019.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31326329

882. Wu, H.Y., et al. Surgical management of children with urolithiasis. Urol Clin North Am, 2004. 31: 589.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15313067

883. Bassiri, A., et al. Transureteral lithotripsy in pediatric practice. J Endourol, 2002. 16: 257.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12042111

884. Caione, P., et al. Endoscopic manipulation of ureteral calculi in children by rigid operative ureterorenoscopy. J Urol, 1990. 144: 484.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2374225

885. De Dominicis, M., et al. Retrograde ureteroscopy for distal ureteric stone removal in children. BJU Int, 2005. 95: 1049.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15839930

886. Desai, M.R., et al. Percutaneous nephrolithotomy for complex pediatric renal calculus disease. J Endourol, 2004. 18: 23.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15006048

887. Dogan, H.S., et al. Use of the holmium:YAG laser for ureterolithotripsy in children. BJU Int, 2004. 94: 131.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15217447

888. Raza, A., et al. Ureteroscopy in the management of pediatric urinary tract calculi. J Endourol, 2005. 19: 151.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15798409

889. Satar, N., et al. Rigid ureteroscopy for the treatment of ureteral calculi in children. J Urol, 2004. 172: 298.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15201799

890. Soygur, T., et al. Hydrodilation of the ureteral orifice in children renders ureteroscopic access possible without any further active dilation. J Urol, 2006. 176: 285.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16753421

891. Thomas, J.C., et al. Pediatric ureteroscopic stone management. J Urol, 2005. 174: 1072.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16094060

892. Van Savage, J.G., et al. Treatment of distal ureteral stones in children: similarities to the american urological association guidelines in adults. J Urol, 2000. 164: 1089.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10958749

893. ElSheemy, M.S., et al. Lower calyceal and renal pelvic stones in preschool children: A comparative study of minipercutaneous nephrolithotomy versus extracorporeal shockwave lithotripsy. Int J Urol, 2016. 23: 564.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27173126

894. Jackman, S.V., et al. Percutaneous nephrolithotomy in infants and preschool age children: experience with a new technique. Urology, 1998. 52: 697.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9763096

895. Badawy, H., et al. Percutaneous management of renal calculi: experience with percutaneous nephrolithotomy in 60 children. J Urol, 1999. 162: 1710.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10524919

896. Boormans, J.L., et al. Percutaneous nephrolithotomy for treating renal calculi in children. BJU Int, 2005. 95: 631.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15705093
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020 145

897. Dawaba, M.S., et al. Percutaneous nephrolithotomy in children: early and late anatomical and functional results. J Urol, 2004. 172: 1078.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15311042

898. Sahin, A., et al. Percutaneous nephrolithotomy in older children. J Pediatr Surg, 2000. 35: 1336.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10999692

899. Shokeir, A.A., et al. Percutaneous nephrolithotomy in treatment of large stones within horseshoe kidneys. Urology, 2004. 64: 426.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15351557

900. Dogan, H.S., et al. Percutaneous nephrolithotomy in children: does age matter? World J Urol, 2011. 29: 725.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21590468

901. Guven, S., et al. Successful percutaneous nephrolithotomy in children: multicenter study on current status of its use, efficacy and complications using Clavien classification. J Urol, 2011. 185: 1419.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21334653

902. Khairy Salem, H., et al. Tubeless percutaneous nephrolithotomy in children. J Pediatr Urol, 2007. 3: 235.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18947742

903. Nouralizadeh, A., et al. Experience of percutaneous nephrolithotomy using adult-size instruments in children less than 5 years old. J Pediatr Urol, 2009. 5: 351.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19230776

904. Ozden, E., et al. Modified Clavien classification in percutaneous nephrolithotomy: assessment of complications in children. J Urol, 2011. 185: 264.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21074805

905. Unsal, A., et al. Safety and efficacy of percutaneous nephrolithotomy in infants, preschool age, and older children with different sizes of instruments. Urology, 2010. 76: 247.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20022089

906. Onal, B., et al. Factors affecting complication rates of percutaneous nephrolithotomy in children: results of a multi-institutional retrospective analysis by the Turkish pediatric urology society. J Urol, 2014. 191: 777.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24095906

907. Ozden, E., et al. Percutaneous renal surgery in children with complex stones. J Pediatr Urol, 2008. 4: 295.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18644533

908. Bilen, C.Y., et al. Tubeless mini percutaneous nephrolithotomy in infants and preschool children: a preliminary report. J Urol, 2010. 184: 2498.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20961572

909. Bilen, C.Y., et al. Percutaneous nephrolithotomy in children: lessons learned in 5 years at a single institution. J Urol, 2007. 177: 1867.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17437838

910. Jackman, S.V., et al. The "mini-perc" technique: a less invasive alternative to percutaneous nephrolithotomy. World J Urol, 1998. 16: 371.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9870281

911. Dede, O., et al. Ultra-mini-percutaneous nephrolithotomy in pediatric nephrolithiasis: Both low pressure and high efficiency. J Pediatr Urol, 2015. 11: 253 e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25964199

912. Farouk, A., et al. Is mini-percutaneous nephrolithotomy a safe alternative to extracorporeal shockwave lithotripsy in pediatric age group in borderline stones? a randomized prospective study. World J Urol, 2018. 36: 1139.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29450731

913. Sarica, K., et al. Super-mini percutaneous nephrolithotomy for renal stone less than 25mm in pediatric patients: Could it be an alternative to shockwave lithotripsy? Actas Urol Esp, 2017.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29273258

914. Yuan, D., et al. Super-Mini Percutaneous Nephrolithotomy Reduces the Incidence of Postoperative Adverse Events in Pediatric Patients: A Retrospective Cohort Study. Urol Int, 2019. 103: 81.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31039558

915. Liu, Y., et al. Comparison of super-mini PCNL (SMP) versus Miniperc for stones larger than 2 cm: a propensity score-matching study. World J Urol, 2018. 36: 955.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29387932

916. Desai, M.R., et al. Single-step percutaneous nephrolithotomy (microperc): the initial clinical report. J Urol, 2011. 186: 140.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21575966

917. Hatipoglu, N.K., et al. Comparison of shockwave lithotripsy and microperc for treatment of kidney stones in children. J Endourol, 2013. 27: 1141.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23713511146
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020

918. Karatag, T., et al. A Comparison of 2 Percutaneous Nephrolithotomy Techniques for the Treatment of Pediatric Kidney Stones of Sizes 10-20 mm: Microperc vs Miniperc. Urology, 2015. 85: 1015.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25917724

919. Wang, W., et al. Comparing micropercutaneous nephrolithotomy and retrograde intrarenal surgery in treating 1-2 cm solitary renal stones in pediatric patients younger than 3 years. J Pediatr Urol, 2019.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31301976

920. Aghamir, S.M., et al. Feasibility of totally tubeless percutaneous nephrolithotomy under the age of 14 years: a randomized clinical trial. J Endourol, 2012. 26: 621.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22192104

921. Nouralizadeh, A., et al. Fluoroscopy-free ultrasonography-guided percutaneous nephrolithotomy in pediatric patients: a single-center experience. World J Urol, 2018. 36: 667.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29349571

922. Simayi, A., et al. Clinical application of super-mini PCNL (SMP) in the treatment of upper urinary tract stones under ultrasound guidance. World J Urol, 2019. 37: 943.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30167833

923. Gamal, W., et al. Supine pediatric percutaneous nephrolithotomy (PCNL). J Pediatr Urol, 2015. 11: 78 e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25819602

924. Bodakci, M.N., et al. Ultrasound-guided micropercutaneous nephrolithotomy in pediatric patients with kidney stones. Int J Urol, 2015. 22: 773.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25975519

925. al Busaidy, S.S., et al. Paediatric ureteroscopy for ureteric calculi: a 4-year experience. Br J Urol, 1997. 80: 797.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9393306

926. Hill, D.E., et al. Ureteroscopy in children. J Urol, 1990. 144: 481.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2374224

927. Richter, S., et al. Early postureteroscopy vesicoureteral reflux--a temporary and infrequent complication: prospective study. J Endourol, 1999. 13: 365.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10446797

928. Schuster, T.G., et al. Ureteroscopy for the treatment of urolithiasis in children. J Urol, 2002. 167: 1813.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11912438

929. Gokce, M.I., et al. Evaluation of Postoperative Hydronephrosis Following Ureteroscopy in Pediatric Population: Incidence and Predictors. Urology, 2016. 93: 164.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26972147

930. Dogan, H.S., et al. Factors affecting complication rates of ureteroscopic lithotripsy in children: results of multiinstitutional retrospective analysis by Pediatric Stone Disease Study Group of Turkish Pediatric Urology Society. J Urol, 2011. 186: 1035.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21784482

931. Citamak, B., et al. Semi-Rigid Ureteroscopy Should Not Be the First Option for Proximal Ureteral Stones in Children. J Endourol, 2018. 32: 1028.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30226405

932. Abu Ghazaleh, L.A., et al. Retrograde intrarenal lithotripsy for small renal stones in prepubertal children. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2011. 22: 492.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21566306

933. Corcoran, A.T., et al. When is prior ureteral stent placement necessary to access the upper urinary tract in prepubertal children? J Urol, 2008. 180: 1861.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18721946

934. Dave, S., et al. Single-institutional study on role of ureteroscopy and retrograde intrarenal surgery in treatment of pediatric renal calculi. Urology, 2008. 72: 1018.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18585764

935. Kim, S.S., et al. Pediatric flexible ureteroscopic lithotripsy: the children's hospital of Philadelphia experience. J Urol, 2008. 180: 2616.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18950810

936. Tanaka, S.T., et al. Pediatric ureteroscopic management of intrarenal calculi. J Urol, 2008. 180: 2150.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18804225

937. Li, J., et al. Application of flexible ureteroscopy combined with holmium laser lithotripsy and their therapeutic efficacy in the treatment of upper urinary stones in children and infants. Urol J, 2019. 16: 343.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30784036

938. Erkurt, B., et al. Treatment of renal stones with flexible ureteroscopy in preschool age children. Urolithiasis, 2014. 42: 241.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24374900
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020 147

939. Mokhless, I.A., et al. Retrograde intrarenal surgery monotherapy versus shock wave lithotripsy for stones 10 to 20 mm in preschool children: a prospective, randomized study. J Urol, 2014. 191: 1496.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24679882

940. Saad, K.S., et al. Percutaneous Nephrolithotomy vs Retrograde Intrarenal Surgery for Large Renal Stones in Pediatric Patients: A Randomized Controlled Trial. J Urol, 2015. 194: 1716.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26165587

941. Bas, O., et al. Comparison of Retrograde Intrarenal Surgery and Micro-Percutaneous Nephrolithotomy in Moderately Sized Pediatric Kidney Stones. J Endourol, 2016. 30: 765.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26983791

942. Chen, Y., et al. Percutaneous nephrolithotomy versus retrograde intrarenal surgery for pediatric patients with upper urinary stones: a systematic review and meta-analysis. Urolithiasis, 2018.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29368009

943. Lu, P., et al. Clinical efficacy of percutaneous nephrolithotomy versus retrograde intrarenal surgery for pediatric kidney urolithiasis: A PRISMA-compliant article. Medicine (Baltimore), 2017. 96: e8346.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29069011

944. Casale, P., et al. Transperitoneal laparoscopic pyelolithotomy after failed percutaneous access in the pediatric patient. J Urol, 2004. 172: 680.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247760

945. Ghani, K.R., et al. Robotic nephrolithotomy and pyelolithotomy with utilization of the robotic ultrasound probe. Int Braz J Urol, 2014. 40: 125.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24642160

946. Lee, R.S., et al. Early results of robot assisted laparoscopic lithotomy in adolescents. J Urol, 2007. 177: 2306.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17509345

947. Srivastava, A., et al. Laparoscopic Ureterolithotomy in Children: With and Without Stent - Initial Tertiary Care Center Experience with More Than 1-Year Follow-Up. Eur J Pediatr Surg, 2016.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26878339

948. Uson, A.C., et al. Ureteroceles in infants and children: a report based on 44 cases. Pediatrics, 1961. 27: 971.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13779382

949. Prewitt, L.H., Jr., et al. The single ectopic ureter. AJR Am J Roentgenol, 1976. 127: 941.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/998831

950. Ahmed, S., et al. Single-system ectopic ureters: a review of 12 cases. J Pediatr Surg, 1992. 27: 491.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1522464

951. Chwalla, R. The process of formation of cystic dilatation of the vesical end of the ureter and of diverticula at the ureteral ostium. Urol Cutan Ren, 1927. 31: 499. [No abstract available].

952. Stephens, D. Caecoureterocele and concepts on the embryology and aetiology of ureteroceles. Aust N Z J Surg, 1971. 40: 239.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5279434

953. Tokunaka, S., et al. Muscle dysplasia in megaureters. J Urol, 1984. 131: 383.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6699978

954. Zerin, J.M., et al. Single-system ureteroceles in infants and children: imaging features. Pediatr Radiol, 2000. 30: 139.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10755749

955. Monfort, G., et al. Surgical management of duplex ureteroceles. J Pediatr Surg, 1992. 27: 634.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1625138

956. Bolduc, S., et al. Histology of upper pole is unaffected by prenatal diagnosis in duplex system ureteroceles. J Urol, 2002. 168: 1123.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12187250

957. Upadhyay, J., et al. Impact of prenatal diagnosis on the morbidity associated with ureterocele management. J Urol, 2002. 167: 2560.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992089

958. Ellerker, A.G. The extravesical ectopic ureter. Br J Surg, 1958. 45: 344.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13536326

959. Pfister, C., et al. The value of endoscopic treatment for ureteroceles during the neonatal period. J Urol, 1998. 159: 1006.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9474217

960. Kwatra, N., et al. Scintigraphic features of duplex kidneys on DMSA renal cortical scans. Pediatr Radiol, 2013. 43: 1204.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23385361148
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020

961. Meneghesso, D., et al. Clinico-pathological correlation in duplex system ectopic ureters and ureteroceles: can preoperative work-up predict renal histology? Pediatr Surg Int, 2012. 28: 309.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22127487

962. Kocyigit, A., et al. Efficacy of magnetic resonance urography in detecting renal scars in children with vesicoureteral reflux. Pediatr Nephrol, 2014. 29: 1215.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24500707

963. Khrichenko, D., et al., Intra- and inter-observer variability of functional MR urography (fMRU) assessment in children. Pediatr Radiol, 2016. 46: 666.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26795619

964. Bellah, R.D., et al. Ureterocele eversion with vesicoureteral reflux in duplex kidneys: findings at voiding cystourethrography. AJR Am J Roentgenol, 1995. 165: 409.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7618568

965. Carrico, C., et al. Incontinence due to an infrasphincteric ectopic ureter: why the delay in diagnosis and what the radiologist can do about it. Pediatr Radiol, 1998. 28: 942.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9880638

966. Ehammer, T., et al. High resolution MR for evaluation of lower urogenital tract malformations in infants and children: feasibility and preliminary experiences. Eur J Radiol, 2011. 78: 388.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20138451

967. Sumfest, J.M., et al. Pseudoureterocele: potential for misdiagnosis of an ectopic ureter as a ureterocele. Br J Urol, 1995. 75: 401.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7735809

968. Figueroa, V.H., et al. Utility of MR urography in children suspected of having ectopic ureter. Pediatr Radiol, 2014. 44: 956.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24535117

969. Beganovic, A., et al. Ectopic ureterocele: long-term results of open surgical therapy in 54 patients. J Urol, 2007. 178: 251.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17499769

970. Byun, E., et al. A meta-analysis of surgical practice patterns in the endoscopic management of ureteroceles. J Urol, 2006. 176: 1871.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945677

971. Chertin, B., et al. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux associated with ureterocele. J Urol, 2007. 178: 1594.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17707044

972. Decter, R.M., et al. Individualized treatment of ureteroceles. J Urol, 1989. 142: 535.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2746775

973. Husmann, D., et al. Management of ectopic ureterocele associated with renal duplication: a comparison of partial nephrectomy and endoscopic decompression. J Urol, 1999. 162: 1406.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10492225

974. Castagnetti, M., et al. Management of duplex system ureteroceles in neonates and infants. Nat Rev Urol, 2009. 6: 307.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19498409

975. Monfort, G., et al. [Simplified treatment of ureteroceles]. Chir Pediatr, 1985. 26: 26.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3995671

976. Sander, J.C., et al. Outcomes of endoscopic incision for the treatment of ureterocele in children at a single institution. J Urol, 2015. 193: 662.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25167992

977. Han, M.Y., et al. Indications for nonoperative management of ureteroceles. J Urol, 2005. 174: 1652.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16148674

978. Mariyappa, B., et al. Management of duplex-system ureterocele. J Paediatr Child Health, 2014. 50: 96.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24372828

979. Adorisio, O., et al. Effectiveness of primary endoscopic incision in treatment of ectopic ureterocele associated with duplex system. Urology, 2011. 77: 191.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21168903

980. DeFoor, W., et al. Ectopic ureterocele: clinical application of classification based on renal unit jeopardy. J Urol, 2003. 169: 1092.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576859

981. Jesus, L.E., et al. Clinical evolution of vesicoureteral reflux following endoscopic puncture in children with duplex system ureteroceles. J Urol, 2011. 186: 1455.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21862045
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020 149

982. Husmann, D.A., et al. Ureterocele associated with ureteral duplication and a nonfunctioning upper pole segment: management by partial nephroureterectomy alone. J Urol, 1995. 154: 723.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7609163

983. Gran, C.D., et al. Primary lower urinary tract reconstruction for nonfunctioning renal moieties associated with obstructing ureteroceles. J Urol, 2005. 173: 198.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592074

984. Gander, R., et al. Evaluation of the Initial Treatment of Ureteroceles. Urology, 2016. 89: 113.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26674749

985. Pohl, H.G. Recent advances in the management of ureteroceles in infants and children: Why less may be more. Curr Opin Urol, 2011. 21: 322.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21519275

986. Biles, M.J., et al. Innovation in Robotics and Pediatric Urology: Robotic Ureteroureterostomy for Duplex Systems with Ureteral Ectopia. J Endourol, 2016. 30: 1041.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27542552

987. Castagnetti, M., et al. Dismembered extravesical reimplantation of dilated upper pole ectopic ureters in duplex systems. J Pediatr Surg, 2013. 48: 459.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23414887

988. Esposito, C., et al. A comparison between laparoscopic and retroperitoneoscopic approach for partial nephrectomy in children with duplex kidney: a multicentric survey. World J Urol, 2016. 34: 939.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26577623

989. Herz, D., et al. Robot-assisted laparoscopic management of duplex renal anomaly: Comparison of surgical outcomes to traditional pure laparoscopic and open surgery. J Pediatr Urol, 2016. 12: 44.e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26443241

990. Cohen, S.A., et al. Examining trends in the treatment of ureterocele yields no definitive solution. J Pediatr Urol, 2015. 11: 29.e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25459387

991. Roy Choudhury, S., et al. Spectrum of ectopic ureters in children. Pediatr Surg Int, 2008. 24: 819.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18463883

992. Houk, C.P., et al. Summary of consensus statement on intersex disorders and their management. International Intersex Consensus Conference. Pediatrics, 2006. 118: 753.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16882833

993. Lee, P.A., et al. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. Pediatrics, 2006. 118: e488.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16882788

994. Parliamentary Assembly, Council of Europe. Promoting the human rights of and eliminating discrimination against intersex people. 2017.
http://assembly.coe.int/nw/xml/XRef/Xref-DocDetails-en.asp?FileId=24027

995. Wolffenbuttel, K.P., et al. Gonadal dysgenesis in disorders of sex development: Diagnosis and surgical management. J Pediatr Urol, 2016. 12: 411.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27769830

996. Maggi, M., et al. Standard operating procedures: pubertas tarda/delayed puberty--male. J Sex Med, 2013. 10: 285.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22376050

997. Wales, J.K. Disordered pubertal development. Arch Dis Child Educ Pract Ed, 2012. 97: 9.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21278425

998. Lee, P.A., et al. Global Disorders of Sex Development Update since 2006: Perceptions, Approach and Care. Horm Res Paediatr, 2016. 85: 158.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26820577

999. Feldman, K.W., et al. Fetal phallic growth and penile standards for newborn male infants. J Pediatr, 1975. 86: 395.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1113226

1000. Creighton, S., et al. Medical photography: ethics, consent and the intersex patient. BJU Int, 2002. 89: 67.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11849163

1001. Biswas, K., et al. Imaging in intersex disorders. J Pediatr Endocrinol Metab, 2004. 17: 841.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15270401

1002. Wright, N.B., et al. Imaging children with ambiguous genitalia and intersex states. Clin Radiol, 1995. 50: 823.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8536391

1003. Chertin, B., et al. The use of laparoscopy in intersex patients. Pediatr Surg Int, 2006. 22: 405.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16521001

1004. Denes, F.T., et al. Laparoscopic management of intersexual states. Urol Clin North Am, 2001. 28: 31.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11277066150
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020

1005. American Academy of Pediatrics. Timing of elective surgery on the genitalia of male children with particular reference to the risks, benefits, and psychological effects of surgery and anesthesia. Pediatrics, 1996. 97: 590.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8632952

1006. Mouriquand, P., et al. The ESPU/SPU standpoint on the surgical management of Disorders of Sex Development (DSD). J Pediatr Urol, 2014. 10: 8.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24528671

1007. Wolffenbuttel K.P. et al. Open letter to the Council of Europe. J Pediatr Urol, 2018. 14: 4.
https://www.jpurol.com/article/S1477-5131(18)30060-3/abstract

1008. van der Zwan, Y.G., et al. Gonadal maldevelopment as risk factor for germ cell cancer: towards a clinical decision model. Eur Urol, 2015. 67: 692.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25240975

1009. Cools, M., et al. Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. Endocr Rev, 2006. 27: 468.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16735607

1010. Berte, N., et al. Long-term renal outcome in infants with congenital lower urinary tract obstruction. Prog Urol, 2018. 28: 596.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29980359

1011. Malin, G., et al. Congenital lower urinary tract obstruction: a population-based epidemiological study. Bjog, 2012. 119: 1455.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22925164

1012. Ruano, R., et al. Lower urinary tract obstruction: fetal intervention based on prenatal staging. Pediatr Nephrol, 2017. 32: 1871.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28730376

1013. Johnson, M.P., et al. Natural History of Fetal Lower Urinary Tract Obstruction with Normal Amniotic Fluid Volume at Initial Diagnosis. Fetal Diagn Ther, 2017.
https://www.karger.com/Journal/Home/224239

1014. Fontanella, F., et al. Fetal megacystis: a lot more than LUTO. Ultrasound Obstet Gynecol, 2019. 53: 779.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30043466

1015. Taghavi, K., et al. Fetal megacystis: A systematic review. J Pediatr Urol, 2017. 13: 7.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27889224

1016. Fontanella, F., et al. Antenatal staging of congenital lower urinary tract obstruction. Ultrasound Obstet Gynecol, 2019. 53: 520.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29978555

1017. Chen, L., et al. Outcomes in fetuses diagnosed with megacystis: Systematic review and meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2019. 233: 120.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30594021

1018. Hennus, P.M., et al. A systematic review on the accuracy of diagnostic procedures for infravesical obstruction in boys. PLoS One, 2014. 9: e85474.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24586242

1019. Hodges, S.J., et al. Posterior urethral valves. Sci World J, 2009. 9: 1119.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19838598

1020. Thakkar, D., et al. Epidemiology and demography of recently diagnosed cases of posterior urethral valves. Pediatr Res, 2014. 76: 560.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25198372

1021. Dewan, P.A., et al. Endoscopic reappraisal of the morphology of congenital obstruction of the posterior urethra. Br J Urol, 1992. 70: 439.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1450856

1022. Young, H.H., et al. Congenital obstruction of the posterior urethra. J Urol, 3: 289-365, 1919. J Urol, 2002. 167: 265.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11743334

1023. Rosenfeld, B., et al. Type III posterior urethral valves: presentation and management. J Pediatr Surg, 1994. 29: 81.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8120770

1024. Stephens, F.D., et al. Pathogenesis of the prune belly syndrome. J Urol, 1994. 152: 2328.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7966734

1025. Roy, S., et al. [Contribution of ultrasound signs for the prenatal diagnosis of posterior urethral valves: Experience of 3years at the maternity of the Bicetre Hospital]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2016. 45: 478.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25980903

1026. Churchill, B.M., et al. Emergency treatment and long-term follow-up of posterior urethral valves. Urol Clin North Am, 1990. 17: 343.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2186540
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020 151

1027. Hoover, D.L., et al. Posterior urethral valves, unilateral reflux and renal dysplasia: a syndrome. J Urol, 1982. 128: 994.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7176067

1028. Rittenberg, M.H., et al. Protective factors in posterior urethral valves. J Urol, 1988. 140: 993.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3139895

1029. Cuckow, P.M., et al. Long-term renal function in the posterior urethral valves, unilateral reflux and renal dysplasia syndrome. J Urol, 1997. 158: 1004.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9258130

1030. Kleppe, S., et al. Impact of prenatal urinomas in patients with posterior urethral valves and postnatal renal function. J Perinat Med, 2006. 34: 425.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16965232

1031. Heikkila, J., et al. Posterior Urethral Valves are Often Associated With Cryptorchidism and Inguinal Hernias. J Urol, 2008. 180: 715.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18554641

1032. Wong, J., et al. Why do undescended testes and posterior urethral valve occur together? Pediatr Surg Int, 2016. 32: 509.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27072813

1033. Dinneen, M.D., et al. Antenatal diagnosis of posterior urethral valves. Br J Urol, 1993. 72: 364.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8220998

1034. Freedman, A.L., et al. Fetal therapy for obstructive uropathy: past, present.future? Pediatr Nephrol, 2000. 14: 167.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10684370

1035. Abdennadher, W., et al. Fetal urine biochemistry at 13-23 weeks of gestation in lower urinary tract obstruction: criteria for in-utero treatment. Ultrasound Obstet Gynecol, 2015. 46: 306.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25412852

1036. McLorie, G., et al. Outcome analysis of vesicoamniotic shunting in a comprehensive population. J Urol, 2001. 166: 1036.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11490292

1037. Salam, M.A. Posterior urethral valve: Outcome of antenatal intervention. Int J Urol, 2006. 13: 1317.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17010011

1038. Nassr, A.A., et al. Effectiveness of vesicoamniotic shunt in fetuses with congenital lower urinary tract obstruction: an updated systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol, 2017. 49: 696.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27270578

1039. Morris, R.K., et al. Percutaneous vesicoamniotic shunting versus conservative management for fetal lower urinary tract obstruction (PLUTO): a randomised trial. Lancet, 2013. 382: 1496.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23953766

1040. Sananes, N., et al. Urological fistulas after fetal cystoscopic laser ablation of posterior urethral valves: surgical technical aspects. Ultrasound Obstet Gynecol, 2015. 45: 183.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24817027

1041. Morris, R.K., et al. Effectiveness of fetal cystoscopy as a diagnostic and therapeutic intervention for lower urinary tract obstruction: a systematic review. Ultrasound Obstet Gynecol, 2011. 37: 629.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21374748

1042. Babu, R., et al. Early outcome following diathermy versus cold knife ablation of posterior urethral valves. J Pediatr Urol, 2013. 9: 7.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22417679

1043. Sarhan, O., et al. Surgical complications of posterior urethral valve ablation: 20 years experience. J Pediatr Surg, 2010. 45: 2222.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21034948

1044. Shirazi, M., et al. Which patients are at higher risk for residual valves after posterior urethral valve ablation? Korean J Urol, 2014. 55: 64.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24466400

1045. Nawaz, G., et al. Justification For Re-Look Cystoscopy After Posterior Urethral Valve Fulguration. J Ayub Med Coll, Abbottabad : JAMC, 2017. 29: 30.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28712168

1046. Smeulders, N., et al. The predictive value of a repeat micturating cystourethrogram for remnant leaflets after primary endoscopic ablation of posterior urethral valves. J Pediatr Urol, 2011. 7: 203.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20537589

1047. Krahn, C.G., et al. Cutaneous vesicostomy in the young child: indications and results. Urology, 1993. 41: 558.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8516992

1048. Kim, Y.H., et al. Comparative urodynamic findings after primary valve ablation, vesicostomy or proximal diversion. J Urol, 1996. 156: 673.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8683757152
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020

1049. Podesta, M., et al. Bladder function associated with posterior urethral valves after primary valve ablation or proximal urinary diversion in children and adolescents. J Urol, 2002. 168: 1830.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12352370

1050. Chua, M.E., et al. Impact of Adjuvant Urinary Diversion versus Valve Ablation Alone on Progression from Chronic to End Stage Renal Disease in Posterior Urethral Valves: A Single Institution 15-Year Time-to-Event Analysis. J Urol, 2018.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29061539

1051. Novak, M.E., et al. Single-stage reconstruction of urinary tract after loop cutaneous ureterostomy. Urology, 1978. 11: 134.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/628990

1052. Sober, I. Pelvioureterostomy-en-Y. J Urol, 1972. 107: 473.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5010719

1053. Williams, D.I., et al. Ring ureterostomy. Br J Urol, 1975. 47: 789.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1222345

1054. Scott, J.E. Management of congenital posterior urethral valves. Br J Urol, 1985. 57: 71.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3971107

1055. Mukherjee, S., et al. What is the effect of circumcision on risk of urinary tract infection in boys with posterior urethral valves? J Pediatr Surg, 2009. 44: 417.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19231547

1056. Casey, J.T., et al. Early administration of oxybutynin improves bladder function and clinical outcomes in newborns with posterior urethral valves. J Urol, 2012. 188: 1516.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22910256

1057. Cozzi, D.A., et al. Posterior urethral valves: relationship between vesicoureteral reflux and renal function. Urology, 2011. 77: 1209.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21109298

1058. Heikkila, J., et al. Long-term risk of end stage renal disease in patients with posterior urethral valves. J Urol, 2011. 186: 2392.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22014822

1059. Bellinger, M.F. Ureterocystoplasty: a unique method for vesical augmentation in children. J Urol, 1993. 149: 811.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8455246

1060. Koff, S.A., et al. The valve bladder syndrome: pathophysiology and treatment with nocturnal bladder emptying. J Urol, 2002. 167: 291.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11743343

1061. Nguyen, M.T., et al. Overnight catheter drainage in children with poorly compliant bladders improves postobstructive diuresis and urinary incontinence. J Urol, 2005. 174: 1633.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16148670

1062. Holmdahl, G. Bladder dysfunction in boys with posterior urethral valves. Scand J Urol Nephrol Suppl, 1997. 188: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9458522

1063. Neel, K.F. Feasibility and outcome of clean intermittent catheterization for children with sensate urethra. Can Urol Assoc J, 2010. 4: 403.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21191500

1064. King, T., et al. Mitrofanoff for valve bladder syndrome: Effect on urinary tract and renal function. J Urol, 2014. 191: 1517.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24679888

1065. Coleman, R., et al. Nadir creatinine in posterior urethral valves: How high is low enough? J Pediatr Urol, 2015. 11: 356.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26292912

1066. Sarhan, O., et al. Prognostic value of serum creatinine levels in children with posterior urethral valves treated by primary valve ablation. Urology, 2009. 74: S267.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19581129

1067. Akdogan, B., et al. Significance of age-specific creatinine levels at presentation in posterior urethral valve patients. J Pediatr Urol, 2006. 2: 446.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18947654

1068. Lemmens, A.S., et al. Population-specific serum creatinine centiles in neonates with posterior urethral valves already predict long-term renal outcome. J Matern Fetal Neonatal Med, 2015. 28: 1026.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25000449
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020 153

1069. Odeh, R., et al. Predicting Risk of Chronic Kidney Disease in Infants and Young Children at Diagnosis of Posterior Urethral Valves: Initial Ultrasound Kidney Characteristics and Validation of Parenchymal Area as Forecasters of Renal Reserve. J Urol, 2016. 196: 862.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27017936

1070. Jalkanen, J., et al. Controlled Outcomes for Achievement of Urinary Continence among Boys Treated for Posterior Urethral Valves. J Urol, 2016. 196: 213.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26964916

1071. Smith, G.H., et al. The long-term outcome of posterior urethral valves treated with primary valve ablation and observation. J Urol, 1996. 155: 1730.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8627873

1072. Concodora, C.W., et al. The Role of Video Urodynamics in the Management of the Valve Bladder. Curr Urol Rep, 2017. 18: 24.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28233231

1073. Capitanucci, M.L., et al. Long-term bladder function followup in boys with posterior urethral valves: Comparison of noninvasive vs invasive urodynamic studies. J Urol, 2012. 188: 953.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22819111

1074. Kim, Y.H., et al. Management of posterior urethral valves on the basis of urodynamic findings. J Urol, 1997. 158: 1011.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9258132

1075. Misseri, R., et al. Myogenic failure in posterior urethral valve disease: real or imagined? J Urol, 2002. 168: 1844.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12352373

1076. Abraham, M.K., et al. Role of alpha adrenergic blocker in the management of posterior urethral valves. Pediatr Surg Int, 2009. 25: 1113.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19727771

1077. Skenazy, J., et al. 1618 Alpha adrenergic blockade in neonates with posterior urethral valves. J Urol, 2012. 187: e654.
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534712017752

1078. DeFoor, W., et al. Risk Factors for End Stage Renal Disease in Children With Posterior Urethral Valves. J Urol, 2008. 180: 1705.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18708224

1079. Ansari, M.S., et al. Risk factors for progression to end-stage renal disease in children with posterior urethral valves. J Pediatr Urol, 2010. 6: 261.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19833558

1080. Fine, M.S., et al. Posterior urethral valve treatments and outcomes in children receiving kidney transplants. J Urol, 2011. 185: 2507.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21527196

1081. Kamal, M.M., et al. Impact of posterior urethral valves on pediatric renal transplantation: a single-center comparative study of 297 cases. Pediatr Transplant, 2011. 15: 482.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21599816

1082. Lopez Pereira, P., et al. Long-term bladder function, fertility and sexual function in patients with posterior urethral valves treated in infancy. J Pediatr Urol, 2013. 9: 38.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22154080

1083. Woodhouse, C.R., et al. Sexual function and fertility in patients treated for posterior urethral valves. J Urol, 1989. 142: 586.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2746783

1084. Taskinen, S., et al. Effects of posterior urethral valves on long-term bladder and sexual function. Nat Rev Urol, 2012. 9: 699.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23147930

1085. Arena, S., et al. Anterior urethral valves in children: an uncommon multipathogenic cause of obstructive uropathy. Pediatr Surg Int, 2009. 25: 613.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19517125

1086. Firlit, R.S., et al. Obstructing anterior urethral valves in children. J Urol, 1978. 119: 819.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/566334

1087. Zia-ul-Miraj, M. Anterior urethral valves: a rare cause of infravesical obstruction in children. J Pediatr Surg, 2000. 35: 556.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10770380

1088. Routh, J.C., et al. Predicting renal outcomes in children with anterior urethral valves: a systematic review. J Urol, 2010. 184: 1615.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20728183154
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020

1089. Adam, A., et al. Congenital anterior urethral diverticulum: antenatal diagnosis with subsequent neonatal endoscopic management. Urology, 2015. 85: 914.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25704997

1090. Gupta, D.K., et al. Congenital anterior urethral diverticulum in children. Pediatr Surg Int, 2000. 16: 565.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11149395

1091. Rawat, J., et al. Congenital anterior urethral valves and diverticula: diagnosis and management in six cases. Afr J Paediatr Surg, 2009. 6: 102.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19661640

1092. Cruz-Diaz, O., et al. Anterior urethral valves: not such a benign condition. Front Pediatr, 2013. 1: 35.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24400281

1093. Quoraishi, S.H., et al. Congenital anterior urethral diverticulum in a male teenager: a case report and review of the literature. Case Rep Urol, 2011. 2011: 738638.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22606624

1094. Maizels, M., et al. Cowper's syringocele: a classification of dilatations of Cowper's gland duct based upon clinical characteristics of 8 boys. J Urol, 1983. 129: 111.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6827661

1095. Melquist, J., et al. Current diagnosis and management of syringocele: a review. Int Braz J Urol, 2010. 36: 3.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20202229

1096. Campobasso, P., et al. Cowper's syringocele: an analysis of 15 consecutive cases. Arch Dis Child, 1996. 75: 71.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8813875

1097. Bevers, R.F., et al. Cowper's syringocele: symptoms, classification and treatment of an unappreciated problem. J Urol, 2000. 163: 782.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10687976

1098. Dewan, P.A., et al. Congenital urethral obstruction: Cobb's collar or prolapsed congenital obstructive posterior urethral membrane (COPUM). Br J Urol, 1994. 73: 91.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8298906

1099. Nonomura, K., et al. Impact of congenital narrowing of the bulbar urethra (Cobb's collar) and its transurethral incision in children. Eur Urol, 1999. 36: 144.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10420036

1100. Gonzalez, R., et al. Urethral atresia: long-term outcome in 6 children who survived the neonatal period. J Urol, 2001. 165: 2241.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11371953

1101. Passerini-Glazel, G., et al. The P.A.D.U.A. (progressive augmentation by dilating the urethra anterior) procedure for the treatment of severe urethral hypoplasia. J Urol, 1988. 140: 1247.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2972844

1102. Freedman, A.L., et al. Long-term outcome in children after antenatal intervention for obstructive uropathies. Lancet, 1999. 354: 374.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10437866

1103. Downs, R.A. Congenital polyps of the prostatic urethra. A review of the literature and report of two cases. Br J Urol, 1970. 42: 76.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5435705

1104. Natsheh, A., et al. Fibroepithelial polyp of the bladder neck in children. Pediatr Surg Int, 2008. 24: 613.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18097674

1105. Akbarzadeh, A., et al. Congenital urethral polyps in children: report of 18 patients and review of literature. J Pediatr Surg, 2014. 49: 835.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24851781

1106. McAninch, J.W., et al. Renal reconstruction after injury. J Urol, 1991. 145: 932.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2016804

1107. McAleer, I.M., et al. Genitourinary trauma in the pediatric patient. Urology, 1993. 42: 563.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8236601

1108. Miller, R.C., et al. The incidental discovery of occult abdominal tumors in children following blunt abdominal trauma. J Trauma, 1966. 6: 99.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5901856

1109. Moore, E.E., et al. Organ injury scaling: spleen, liver, and kidney. J Trauma, 1989. 29: 1664.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2593197

1110. Stalker, H.P., et al. The significance of hematuria in children after blunt abdominal trauma. AJR Am J Roentgenol, 1990. 154: 569.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2106223
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020 155

1111. Mee, S.L., et al. Radiographic assessment of renal trauma: a 10-year prospective study of patient selection. J Urol, 1989. 141: 1095.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2709493

1112. Stein, J.P., et al. Blunt renal trauma in the pediatric population: indications for radiographic evaluation. Urology, 1994. 44: 406.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8073555

1113. Gaither, T.W., et al. Missed Opportunities to Decrease Radiation Exposure in Children with Renal Trauma. J Urol, 2018. 199: 552.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28899768

1114. LeeVan, E., et al. Management of pediatric blunt renal trauma: A systematic review. J Trauma Acute Care Surg, 2016. 80: 519.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26713980

1115. Radmayr, C., et al. Blunt renal trauma in children: 26 years clinical experience in an alpine region. Eur Urol, 2002. 42: 297.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12234516

1116. Hagedorn, J.C., et al. Pediatric blunt renal trauma practice management guidelines: Collaboration between the Eastern Association for the Surgery of Trauma and the Pediatric Trauma Society. J Trauma Acute Care Surg, 2019. 86: 916.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30741880

1117. Presti, J.C., Jr., et al. Ureteral and renal pelvic injuries from external trauma: diagnosis and management. J Trauma, 1989. 29: 370.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2926851

1118. Mulligan, J.M., et al. Ureteropelvic junction disruption secondary to blunt trauma: excretory phase imaging (delayed films) should help prevent a missed diagnosis. J Urol, 1998. 159: 67.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9400439

1119. al-Ali, M., et al. The late treatment of 63 overlooked or complicated ureteral missile injuries: the promise of nephrostomy and role of autotransplantation. J Urol, 1996. 156: 1918.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911355

1120. Fernandez Fernandez, A., et al. Blunt traumatic rupture of the high right ureter, repaired with appendix interposition. Urol Int, 1994. 53: 97.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7801425

1121. Sivit, C.J., et al. CT diagnosis and localization of rupture of the bladder in children with blunt abdominal trauma: significance of contrast material extravasation in the pelvis. AJR Am J Roentgenol, 1995. 164: 1243.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7717239

1122. Hochberg, E., et al. Bladder rupture associated with pelvic fracture due to blunt trauma. Urology, 1993. 41: 531.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8516988

1123. Haas, C.A., et al. Limitations of routine spiral computerized tomography in the evaluation of bladder trauma. J Urol, 1999. 162: 51.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10379738

1124. Volpe, M.A., et al. Is there a difference in outcome when treating traumatic intraperitoneal bladder rupture with or without a suprapubic tube? J Urol, 1999. 161: 1103.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10081847

1125. Richardson, J.R., Jr., et al. Non-operative treatment of the ruptured bladder. J Urol, 1975. 114: 213.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1159910

1126. Cass, A.S., et al. Urethral injury due to external trauma. Urology, 1978. 11: 607.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/675928

1127. Pokorny, M., et al. Urological injuries associated with pelvic trauma. J Urol, 1979. 121: 455.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/439217

1128. Elliott, D.S., et al. Long-term followup and evaluation of primary realignment of posterior urethral disruptions. J Urol, 1997. 157: 814.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9072573

1129. Boone, T.B., et al. Postpubertal genitourinary function following posterior urethral disruptions in children. J Urol, 1992. 148: 1232.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1404642

1130. Koraitim, M.M. Posttraumatic posterior urethral strictures in children: a 20-year experience. J Urol, 1997. 157: 641.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8996388

1131. Baradaran, N., et al. Long-term follow-up of urethral reconstruction for blunt urethral injury at a young age: urinary and sexual quality of life outcomes. J Pediatr Urol, 2019. 15: 224.e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30967356156
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020

1132. Avanoglu, A., et al. Posterior urethral injuries in children. Br J Urol, 1996. 77: 597.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8777627

1133. Nair, S.G., et al. Perioperative fluid and electrolyte management in pediatric patients. Indian J Anaesth, 2004. 48: 355.
http://medind.nic.in/iad/t04/i5/iadt04i5p355.pdf

1134. Imura, K., et al. Perioperative nutrition and metabolism in pediatric patients. World J Surg, 2000. 24: 1498.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11193714

1135. Ward Platt, M.P., et al. The effects of anesthesia and surgery on metabolic homeostasis in infancy and childhood. J Pediatr Surg, 1990. 25: 472.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2191106

1136. Andersson, H., et al. Introducing the 6-4-0 fasting regimen and the incidence of prolonged preoperative fasting in children. Paediatr Anaesth, 2018. 28: 46.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29168341

1137. Frykholm, P., et al. Preoperative fasting in children: review of existing guidelines and recent developments. Br J Anaesth, 2018. 120: 469.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29452803

1138. Andersson, H., et al. Low incidence of pulmonary aspiration in children allowed intake of clear fluids until called to the operating suite. Paediatr Anaesth, 2015. 25: 770.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/

1139. 25940831 1139. Fawcett, W.J., et al. Pre-operative fasting in adults and children: clinical practice and guidelines. Anaesthesia, 2019. 74: 83.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30500064

1140. Rove, K.O., et al. Enhanced recovery after surgery in children: Promising, evidence-based multidisciplinary care. Paediatr Anaesth, 2018. 28: 482.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29752858

1141. Feld, L.G., et al. Clinical Practice Guideline: Maintenance Intravenous Fluids in Children. Pediatrics, 2018. 142.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30478247

1142. Sumpelmann, R., et al. Perioperative intravenous fluid therapy in children: guidelines from the Association of the Scientific Medical Societies in Germany. Paediatr Anaesth, 2017. 27: 10.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27747968

1143. Pedraza Bermeo, A.M., et al. Risk factors for postobstructive diuresis in pediatric patients with ureteropelvic junction obstruction, following open pyeloplasty in three high complexity institutions. J Pediatr Urol, 2018. 14: 260.e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29501380

1144. Cheng, W., et al. Electrogastrographic changes in children who undergo day-surgery anesthesia. J Pediatr Surg, 1999. 34: 1336.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10507424

1145. Chauvin, C., et al. Early postoperative oral fluid intake in paediatric day case surgery influences the need for opioids and postoperative vomiting: a controlled randomized trialdagger. Br J Anaesth, 2017. 118: 407.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28203729

1146. Haid, B., et al. Enhanced Recovery after Surgery Protocol for Pediatric Urological Augmentation and Diversion Surgery Using Small Bowel. J Urol, 2018. 200: 1100.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29886091

1147. Shinnick, J.K., et al. Enhancing recovery in pediatric surgery: a review of the literature. J Surg Res, 2016. 202: 165.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27083963

1148. Ivani, G., et al. Postoperative analgesia in infants and children: new developments. Minerva Anestesiol, 2004. 70: 399.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15181422

1149. Prevention and management of pain and stress in the neonate. American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Committee on Drugs. Section on Anesthesiology. Section on Surgery. Canadian Paediatric Society. Fetus and Newborn Committee. Pediatrics, 2000. 105: 454.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10654977

1150. Anand, K.J. Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. Arch Pediatr Adolesc Med, 2001. 155: 173.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11177093

1151. Kain, Z.N., et al. Preoperative anxiety, postoperative pain, and behavioral recovery in young children undergoing surgery. Pediatrics, 2006. 118: 651.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16882820

1152. Taddio, A., et al. Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. Lancet, 1997. 349: 599.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9057731
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020 157

1153. Stapelkamp, C., et al. Assessment of acute pain in children: development of evidence-based guidelines. Int J Evid Based Healthc, 2011. 9: 39.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21332662

1154. Cravero, J.P., et al. The Society for Pediatric Anesthesia recommendations for the use of opioids in children during the perioperative period. Paediatr Anaesth, 2019. 29: 547.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30929307

1155. Jonas, D.A. Parent's management of their child's pain in the home following day surgery. J Child Health Care, 2003. 7: 150.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14516009

1156. Woolf, C.J., et al. Preemptive analgesia--treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. Anesth Analg, 1993. 77: 362.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8346839

1157. Kendall, M.C., et al. Regional anesthesia to ameliorate postoperative analgesia outcomes in pediatric surgical patients: an updated systematic review of randomized controlled trials. Local Reg Anesth, 2018. 11: 91.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30532585

1158. World Health Organization, Cancer Pain Relief and Palliative Care in Children. 1998, World Health Organization: Geneva.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42001/1/9241545127.pdf

1159. Harbaugh, C.M., et al. Pediatric postoperative opioid prescribing and the opioid crisis. Curr Opin Pediatr, 2019. 31: 378.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31090580

1160. Wong, I., et al. Opioid-sparing effects of perioperative paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children. Paediatr Anaesth, 2013. 23: 475.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23570544

1161. Martin, L.D., et al. A review of perioperative anesthesia and analgesia for infants: updates and trends to watch. F1000Res, 2017. 6: 120.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28232869

1162. Cardona-Grau, D., et al. Reducing Opioid Prescriptions in Outpatient Pediatric Urological Surgery. J Urol, 2019. 201: 1012.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30688774

1163. Vittinghoff, M., et al. Postoperative pain management in children: Guidance from the pain committee of the European Society for Paediatric Anaesthesiology (ESPA Pain Management Ladder Initiative). Paediatr Anaesth, 2018. 28: 493.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29635764

1164. Paix, B.R., et al. Circumcision of neonates and children without appropriate anaesthesia is unacceptable practice. Anaesth Intensive Care, 2012. 40: 511.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22577918

1165. Grunau, R.E., et al. Demographic and therapeutic determinants of pain reactivity in very low birth weight neonates at 32 Weeks' postconceptional Age. Pediatrics, 2001. 107: 105.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11134442

1166. Zhu, C., et al. Analgesic efficacy and impact of caudal block on surgical complications of hypospadias repair: a systematic review and meta-analysis. Reg Anesth Pain Med, 2019. 44: 259.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30700621

1167. Chan, K.H., et al. Comparison of Intraoperative and Early Postoperative Outcomes of Caudal vs Dorsal Penile Nerve Blocks for Outpatient Penile Surgeries. Urology, 2018. 118: 164.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29122625

1168. Hermansson, O., et al. Local delivery of bupivacaine in the wound reduces opioid requirements after intraabdominal surgery in children. Pediatr Surg Int, 2013. 29: 451.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23483343

1169. Hidas, G., et al. Application of continuous incisional infusion of local anesthetic after major pediatric urological surgery: prospective randomized controlled trial. J Pediatr Surg, 2015. 50: 481.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25746712

1170. Chalmers, D.J., et al. Continuous local anesthetic infusion for children with spina bifida undergoing major reconstruction of the lower urinary tract. J Pediatr Urol, 2015. 11: 72.e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25819374

1171. Hong, J.Y., et al. Fentanyl-sparing effect of acetaminophen as a mixture of fentanyl in intravenous parent-/nursecontrolled analgesia after pediatric ureteroneocystostomy. Anesthesiology, 2010. 113: 672.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20693884158
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020

1172. Routh, J.C., et al. Ketorolac is underutilized after ureteral reimplantation despite reduced hospital cost and reduced length of stay. Urology, 2010. 76: 9.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20138342

1173. Jo, Y.Y., et al. Ketorolac or fentanyl continuous infusion for post-operative analgesia in children undergoing ureteroneocystostomy. Acta Anaesthesiol Scand, 2011. 55: 54.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21083540

1174. Kumar, R., et al. Dorsal lumbotomy incision for pediatric pyeloplasty--a good alternative. Pediatr Surg Int, 1999. 15: 562.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10631734

1175. Hamill, J.K., et al. Rectus sheath and transversus abdominis plane blocks in children: a systematic review and meta-analysis of randomiz26846889ed trials. Paediatr Anaesth, 2016. 26: 363.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26846889

1176. Narasimhan, P., et al. Comparison of caudal epidural block with paravertebral block for renal surgeries in pediatric patients: A prospective randomised, blinded clinical trial. J Clin Anesth, 2019. 52: 105.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30243061

1177. Martin, L.D., et al. Comparison between epidural and opioid analgesia for infants undergoing major abdominal surgery. Paediatr Anaesth, 2019. 29: 835.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31140664

1178. Freilich, D.A., et al. The effectiveness of aerosolized intraperitoneal bupivacaine in reducing postoperative pain in children undergoing robotic-assisted laparoscopic pyeloplasty. J Pediatr Urol, 2008. 4: 337.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18790415

1179. Spinelli, G., et al. Pediatric anesthesia for minimally invasive surgery in pediatric urology. Transl Pediatr, 2016. 5: 214.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27867842

1180. Menes, T., et al. Laparoscopy: searching for the proper insufflation gas. Surg Endosc, 2000. 14: 1050.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11116418

1181. McHoney, M., et al. Carbon dioxide elimination during laparoscopy in children is age dependent. J Pediatr Surg, 2003. 38: 105.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12592630

1182. Peters, C.A. Complications in pediatric urological laparoscopy: results of a survey. J Urol, 1996. 155: 1070.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8583567

1183. Passerotti, C.C., et al. Patterns and predictors of laparoscopic complications in pediatric urology: the role of ongoing surgical volume and access techniques. J Urol, 2008. 180: 681.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18554647

1184. Zhou, R., et al. Abdominal Wall Elasticity of Children during Pneumoperitoneum. J Pediatr Surg, 2019.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31307782

1185. Sureka, S.K., et al. Safe and optimal pneumoperitoneal pressure for transperitoneal laparoscopic renal surgery in infant less than 10 kg, looked beyond intraoperative period: A prospective randomized study. J Pediatr Urol, 2016. 12: 281.e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27751832

1186. Streich, B., et al. Increased carbon dioxide absorption during retroperitoneal laparoscopy. Br J Anaesth, 2003. 91: 793.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14633746

1187. Kalfa, N., et al. Tolerance of laparoscopy and thoracoscopy in neonates. Pediatrics, 2005. 116: e785.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16322135

1188. Meininger, D., et al. Effects of posture and prolonged pneumoperitoneum on hemodynamic parameters during laparoscopy. World J Surg, 2008. 32: 1400.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18224479

1189. Gueugniaud, P.Y., et al. The hemodynamic effects of pneumoperitoneum during laparoscopic surgery in healthy infants: assessment by continuous esophageal aortic blood flow echo-Doppler. Anesth Analg, 1998. 86: 290.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9459234

1190. Sakka, S.G., et al. Transoesophageal echocardiographic assessment of haemodynamic changes during laparoscopic herniorrhaphy in small children. Br J Anaesth, 2000. 84: 330.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10793591

1191. De Waal, E.E., et al. Haemodynamic changes during low-pressure carbon dioxide pneumoperitoneum in young children. Paediatr Anaesth, 2003. 13: 18.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12535034

1192. Demyttenaere, S., et al. Effect of pneumoperitoneum on renal perfusion and function: a systematic review. Surg Endosc, 2007. 21: 152.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17160650
PAEDIATRIC UROLOGY - LIMITED UPDATE MARCH 2020 159

1193. Gomez Dammeier, B.H., et al. Anuria during pneumoperitoneum in infants and children: a prospective study. J Pediatr Surg, 2005. 40: 1454.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16150348

1194. Halverson, A., et al. Evaluation of mechanism of increased intracranial pressure with insufflation. Surg Endosc, 1998. 12: 266.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9502709

1195. Mobbs, R.J., et al. The dangers of diagnostic laparoscopy in the head injured patient. J Clin Neurosci, 2002. 9: 592.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12383425

1196. Al-Mufarrej, F., et al. Laparoscopic procedures in adults with ventriculoperitoneal shunts. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2005. 15: 28.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15714153

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ТРАВМЕ В УРОЛОГИИ

1. Radmayr, C., et al., EAU Guidelines on Paediatric Urology. In: EAU Guidelines, edition presented at the annual EAU Congress Amsterdam 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.
https://uroweb.org/guideline/paediatric-urology/
2. Martinez-Pineiro, L., et al. EAU Guidelines on Urethral Trauma. Eur Urol, 2010. 57: 791.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20122789
3. Summerton, D.J., et al. EAU guidelines on iatrogenic trauma. Eur Urol, 2012. 62: 628.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22717550
4. Lumen, N., et al. Review of the current management of lower urinary tract injuries by the EAU Trauma Guidelines Panel. Eur Urol, 2015. 67: 925.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25576009
5. Serafetinides, E., et al. Review of the current management of upper urinary tract injuries by the EAU Trauma Guidelines Panel. Eur Urol, 2015. 67: 930.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25578621
6. Guyatt, G.H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336: 924.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948
7. Guyatt, G.H., et al. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? BMJ, 2008. 336: 995.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456631
8. Phillips B, et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. 1998.
https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/
9. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336: 1049.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467413
10. Soreide, K. Epidemiology of major trauma. Br J Surg, 2009. 96: 697.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19526611
11. Middleton, P., The trauma epidemic. In: Major Trauma. Smith, J., Greaves, I., Porter, K. (2010) Oxford University Press: Oxford.
12. Thornley, S., et al. Alcohol intake, marijuana use, and sleep deprivation on the risk of falls occurring at home among young and middle-aged adults: a case-crossover study. N Z Med J, 2014. 127: 32.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25447247
13. Moore, E.E., et al. Organ injury scaling: spleen, liver, and kidney. J Trauma, 1989. 29: 1664.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2593197
14. Monstrey, S.J., et al. Urological trauma and severe associated injuries. Br J Urol, 1987. 60: 393.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3427315
15. MacKenzie, E.J., et al. A national evaluation of the effect of trauma-center care on mortality. N Engl J Med, 2006. 354: 366.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16436768
16. Caterson, E.J., et al. Boston bombings: a surgical view of lessons learned from combat casualty care and the applicability to Boston’s terrorist attack. J Craniofac Surg, 2013. 24: 1061.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23851738
17. Feliciano DV, M.E., Mattox KL. , Trauma damage control, in Trauma, F.D. Mattox KL, Moore EE, Editor. 2000, McGraw-Hill: New York.
18. Hirshberg, A., et al. ‘Damage control’ in trauma surgery. Br J Surg, 1993. 80: 1501.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8298911
19. Rignault, D.P. Recent progress in surgery for the victims of disaster, terrorism, and war--Introduction. World J Surg, 1992. 16: 885.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1462624
20. Rotondo, M.F., et al. ‘Damage control’: an approach for improved survival in exsanguinating penetrating abdominal injury. J Trauma, 1993. 35: 375.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8371295
21. Slater, M.S., et al. Terrorism in America. An evolving threat. Arch Surg, 1997. 132: 1059.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9336502
22. Frykberg, E.R. Medical management of disasters and mass casualties from terrorist bombings: how can we cope? J Trauma, 2002. 53: 201.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1216992334
UROLOGICAL TRAUMA - LIMITED UPDATE MARCH 2020
23. Jacobs, L.M., Jr., et al. An emergency medical system approach to disaster planning. J Trauma, 1979. 19: 157.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/458880
24. Eberle, B.M., et al. Thromboembolic prophylaxis with low-molecular-weight heparin in patients with blunt solid abdominal organ injuries undergoing nonoperative management: current practice and outcomes. J Trauma, 2011. 70: 141.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21217492
25. Barrera, L.M., et al. Thromboprophylaxis for trauma patients. Cochrane Database Syst Rev, 2013: CD008303.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23543562
26. Meng, M.V., et al. Renal trauma: indications and techniques for surgical exploration. World J Urol, 1999. 17: 71.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10367364
27. Wessells, H., et al. Renal injury and operative management in the United States: results of a population-based study. J Trauma, 2003. 54: 423.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12634519
28. Santucci, R.A., et al. The literature increasingly supports expectant (conservative) management of renal trauma--a systematic review. J Trauma, 2005. 59: 493.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16294101
29. Sujenthiran, A., et al. Is Nonoperative Management the Best First-line Option for High-grade Renal trauma? A Systematic Review. Eur Urol Focus, 2017. 5: 290.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28753890
30. Mingoli, A., et al. Operative and nonoperative management for renal trauma: comparison of outcomes. A systematic review and meta-analysis. Ther Clin Risk Manag, 2017. 13: 1127.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28894376
31. Bjurlin, M.A., et al. Comparison of nonoperative management with renorrhaphy and nephrectomy in penetrating renal injuries. J Trauma, 2011. 71: 554.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21610541
32. Santucci, R.A., et al. Evaluation and management of renal injuries: consensus statement of the renal trauma subcommittee. BJU Int, 2004. 93: 937.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15142141

33. Kansas, B.T., et al. Incidence and management of penetrating renal trauma in patients with multiorgan injury: extended experience at an inner city trauma center. J Urol, 2004. 172: 1355.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371841

34. Najibi, S., et al. Civilian gunshot wounds to the genitourinary tract: incidence, anatomic distribution, associated injuries, and outcomes. Urology, 2010. 76: 977.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20605196

35. Shariat, S.F., et al. Evidence-based validation of the predictive value of the American Association for the Surgery of Trauma kidney injury scale. J Trauma, 2007. 62: 933.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17426551

36. Santucci, R.A., et al. Validation of the American Association for the Surgery of Trauma organ injury severity scale for the kidney. J Trauma, 2001. 50: 195.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11242281

37. Malaeb, B., et al. Should blunt segmental vascular renal injuries be considered an American Association for the Surgery of Trauma Grade 4 renal injury? J Trauma Acute Care Surg, 2014. 76: 484.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24458054

38. Sierink, J.C., et al. Systematic review and meta-analysis of immediate total-body computed tomography compared with selective radiological imaging of injured patients. Br J Surg, 2012. 99 Suppl 1: 52.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22441856

39. Huber-Wagner, S., et al. Effect of whole-body CT during trauma resuscitation on survival: a retrospective, multicentre study. Lancet, 2009. 373: 1455.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19321199

40. Cachecho, R., et al. Management of the trauma patient with pre-existing renal disease. Crit Care Clin, 1994. 10: 523.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7922736

41. Cozar, J.M., et al. [Management of injury of the solitary kidney]. Arch Esp Urol, 1990. 43: 15.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2331159
UROLOGICAL TRAUMA - LIMITED UPDATE MARCH 2020 35

42. Sebastia, M.C., et al. Renal trauma in occult ureteropelvic junction obstruction: CT findings. Eur Radiol, 1999. 9: 611.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10354870

43. Buchberger, W., et al. [Diagnosis and staging of blunt kidney trauma. A comparison of urinalysis, i.v. urography, sonography and computed tomography]. Rofo, 1993. 158: 507.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8507839

44. Carroll, P.R., et al. Renovascular trauma: risk assessment, surgical management, and outcome. J Trauma, 1990. 30: 547.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2342137

45. Eastham, J.A., et al. Radiographic evaluation of adult patients with blunt renal trauma. J Urol, 1992. 148: 266.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1635113

46. Schmidlin, F.R., et al. The higher injury risk of abnormal kidneys in blunt renal trauma. Scand J Urol Nephrol, 1998. 32: 388.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9925001

47. Chandhoke, P.S., et al. Detection and significance of microscopic hematuria in patients with blunt renal trauma. J Urol, 1988. 140: 16.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3379684

48. Heyns, C.F. Renal trauma: indications for imaging and surgical exploration. BJU Int, 2004. 93: 1165.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15142132

49. Sheth S, et al. ACR Appropriateness Criteria; renal trauma. 2012.
https://www.acr.org/Clinical-Resources/ACR-Appropriateness-Criteria

50. Morey, A.F., et al. Urotrauma: AUA guideline. J Urol, 2014. 192: 327.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24857651

51. McCombie, S.P., et al. The conservative management of renal trauma: a literature review and practical clinical guideline from Australia and New Zealand. BJU Int, 2014. 114 Suppl 1: 13.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25124459

52. Heller, M.T., et al. MDCT of renal trauma: correlation to AAST organ injury scale. Clin Imaging, 2014. 38: 410.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24667041

53. Fischer, W., et al. JOURNAL CLUB: Incidence of Urinary Leak and Diagnostic Yield of Excretory Phase CT in the Setting of Renal Trauma. AJR Am J Roentgenol, 2015. 204: 1168.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26001225

54. Colling, K.P., et al. Computed tomography scans with intravenous contrast: low incidence of contrast-induced nephropathy in blunt trauma patients. J Trauma Acute Care Surg, 2014. 77: 226.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25058246

55. Valentino, M., et al. Contrast-enhanced US evaluation in patients with blunt abdominal trauma(). J Ultrasound, 2010. 13: 22.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23396012

56. Mihalik, J.E., et al. The use of contrast-enhanced ultrasound for the evaluation of solid abdominal organ injury in patients with blunt abdominal trauma. J Trauma Acute Care Surg, 2012. 73: 1100.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22832765

57. Cagini, L., et al. Contrast enhanced ultrasound (CEUS) in blunt abdominal trauma. Crit Ultrasound J, 2013. 5 Suppl 1: S9.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23902930

58. Morey, A.F., et al. Single shot intraoperative excretory urography for the immediate evaluation of renal trauma. J Urol, 1999. 161: 1088.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10081844

59. Ku, J.H., et al. Is there a role for magnetic resonance imaging in renal trauma? Int J Urol, 2001. 8: 261.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11389740

60. Leppaniemi, A., et al. MRI and CT in blunt renal trauma: an update. Semin Ultrasound CT MR, 1997. 18: 129.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9163832

61. Wessells, H., et al. Preservation of renal function after reconstruction for trauma: quantitative assessment with radionuclide scintigraphy. J Urol, 1997. 157: 1583.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9112481

62. Schmidlin, F.R., et al. [The conservative treatment of major kidney injuries]. Ann Urol (Paris), 1997. 31: 246.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/948062736
UROLOGICAL TRAUMA - LIMITED UPDATE MARCH 2020

63. Thall, E.H., et al. Conservative management of penetrating and blunt Type III renal injuries. Br J Urol, 1996. 77: 512.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8777609

64. Alsikafi, N.F., et al. Nonoperative management outcomes of isolated urinary extravasation following renal lacerations due to external trauma. J Urol, 2006. 176: 2494.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17085140

65. Buckley, J.C., et al. Selective management of isolated and nonisolated grade IV renal injuries. J Urol, 2006. 176: 2498.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17085141

66. Haas, C.A., et al. Use of ureteral stents in the management of major renal trauma with urinary extravasation: is there a role? J Endourol, 1998. 12: 545.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9895260

67. Moudouni, S.M., et al. Management of major blunt renal lacerations: is a nonoperative approach indicated? Eur Urol, 2001. 40: 409.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11713395

68. Keihani, S., et al. Contemporary management of high-grade renal trauma: Results from the American Association for the Surgery of Trauma Genitourinary Trauma study. J Trauma Acute Care Surg, 2018. 84: 418.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29298242

69. Elliott, S.P., et al. Renal arterial injuries: a single center analysis of management strategies and outcomes. J Urol, 2007. 178: 2451.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17937955

70. Sartorelli, K.H., et al. Nonoperative management of hepatic, splenic, and renal injuries in adults with multiple injuries. J Trauma, 2000. 49: 56.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10912858

71. Toutouzas, K.G., et al. Nonoperative management of blunt renal trauma: a prospective study. Am Surg, 2002. 68: 1097.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12516817

72. Dugi, D.D., 3rd, et al. American Association for the Surgery of Trauma grade 4 renal injury substratification into grades 4a (low risk) and 4b (high risk). J Urol, 2010. 183: 592.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20018329

73. Hammer, C.C., et al. Effect of an institutional policy of nonoperative treatment of grades I to IV renal injuries. J Urol, 2003. 169: 1751.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12686825

74. Jawas, A., et al. Management algorithm for complete blunt renal artery occlusion in multiple trauma patients: case series. Int J Surg, 2008. 6: 317.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18590988

75. Armenakas, N.A., et al. Indications for nonoperative management of renal stab wounds. J Urol, 1999. 161: 768.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10022681

76. Jansen, J.O., et al. Selective non-operative management of abdominal gunshot wounds: survey of practise. Injury, 2013. 44: 639.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22341771

77. Bernath, A.S., et al. Stab wounds of the kidney: conservative management in flank penetration. J Urol, 1983. 129: 468.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6834529

78. Wessells, H., et al. Criteria for nonoperative treatment of significant penetrating renal lacerations. J Urol, 1997. 157: 24.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8976207

79. DuBose, J., et al. Selective non-operative management of solid organ injury following abdominal gunshot wounds. Injury, 2007. 38: 1084.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17544428

80. Shefler, A., et al. [The role of nonoperative management of penetrating renal trauma]. Harefuah, 2007. 146: 345.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17674549

81. Hope, W.W., et al. Non-operative management in penetrating abdominal trauma: is it feasible at a Level II trauma center? J Emerg Med, 2012. 43: 190.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22051843
UROLOGICAL TRAUMA - LIMITED UPDATE MARCH 2020 37

82. Raza, S.J., et al. Outcomes of renal salvage for penetrating renal trauma: a single institution experience. Can J Urol, 2018. 25: 9323.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29900820

83. Lanchon, C., et al. High Grade Blunt Renal Trauma: Predictors of Surgery and Long-Term Outcomes of Conservative Management. A Prospective Single Center Study. J Urol, 2016. 195: 106.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26254724

84. Shoobridge, J.J., et al. A 9-year experience of renal injury at an Australian level 1 trauma centre. BJU Int, 2013. 112 Suppl 2: 53.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23418742

85. van der Wilden, G.M., et al. Successful nonoperative management of the most severe blunt renal injuries: a multicenter study of the research consortium of New England Centers for Trauma. JAMA Surg, 2013. 148: 924.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23945834

86. Charbit, J., et al. What are the specific computed tomography scan criteria that can predict or exclude the need for renal angioembolization after high-grade renal trauma in a conservative management strategy? J Trauma, 2011. 70: 1219.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21610436

87. Lin, W.C., et al. Computed tomographic imaging in determining the need of embolization for highgrade blunt renal injury. J Trauma Acute Care Surg, 2013. 74: 230.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23271099

88. Huber, J., et al. Selective transarterial embolization for posttraumatic renal hemorrhage: a second try is worthwhile. J Urol, 2011. 185: 1751.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21420122

89. Hotaling, J.M., et al. Analysis of diagnostic angiography and angioembolization in the acute management of renal trauma using a national data set. J Urol, 2011. 185: 1316.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21334643

90. Saour, M., et al. Effect of renal angioembolization on post-traumatic acute kidney injury after highgrade renal trauma: a comparative study of 52 consecutive cases. Injury, 2014. 45: 894.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24456608

91. Moolman, C., et al. Nonoperative management of penetrating kidney injuries: a prospective audit. J Urol, 2012. 188: 169.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22591960

92. Davis, P., et al. Assessing the usefulness of delayed imaging in routine followup for renal trauma. J Urol, 2010. 184: 973.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20643462

93. Hadjipavlou, M., et al. Managing penetrating renal trauma: experience from two major trauma centres in the UK. BJU Int, 2018. 121: 928.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29438587

94. Husmann, D.A., et al. Major renal lacerations with a devitalized fragment following blunt abdominal trauma: a comparison between nonoperative (expectant) versus surgical management. J Urol, 1993. 150: 1774.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24072011

95. McAninch, J.W., et al. Renal reconstruction after injury. J Urol, 1991. 145: 932.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2016804

96. Robert, M., et al. Management of major blunt renal lacerations: surgical or nonoperative approach? Eur Urol, 1996. 30: 335.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8931966

97. Nash, P.A., et al. Nephrectomy for traumatic renal injuries. J Urol, 1995. 153: 609.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7861494

98. Gonzalez, R.P., et al. Surgical management of renal trauma: is vascular control necessary? J Trauma, 1999. 47: 1039.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10608530

99. Rostas, J., et al. Intraoperative management of renal gunshot injuries: is mandatory exploration of Gerota's fascia necessary? Am J Surg, 2016. 211: 783.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26867480

100. Davis, K.A., et al. Predictors of the need for nephrectomy after renal trauma. J Trauma, 2006. 60: 164.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16456451

101. Wright, J.L., et al. Renal and extrarenal predictors of nephrectomy from the national trauma data bank. J Urol, 2006. 175: 970.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1646959438
UROLOGICAL TRAUMA - LIMITED UPDATE MARCH 2020

102. DiGiacomo, J.C., et al. The role of nephrectomy in the acutely injured. Arch Surg, 2001. 136: 1045.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11529828

103. Brandes, S.B., et al. Reconstructive surgery for trauma of the upper urinary tract. Urol Clin North Am, 1999. 26: 183.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10086060

104. Shekarriz, B., et al. The use of fibrin sealant in urology. J Urol, 2002. 167: 1218.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11832701

105. Knudson, M.M., et al. Outcome after major renovascular injuries: a Western trauma association multicenter report. J Trauma, 2000. 49: 1116.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11130498

106. Tillou, A., et al. Renal vascular injuries. Surg Clin North Am, 2001. 81: 1417.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11766183

107. Tasian, G.E., et al. Evaluation of renal function after major renal injury: correlation with the American Association for the Surgery of Trauma Injury Scale. J Urol, 2010. 183: 196.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19913819

108. Fiard, G., et al. Long-term renal function assessment with dimercapto-succinic acid scintigraphy after conservative treatment of major renal trauma. J Urol, 2012. 187: 1306.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22341289

109. Montgomery, R.C., et al. Posttraumatic renovascular hypertension after occult renal injury. J Trauma, 1998. 45: 106.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9680021

110. Heyns, C.F., et al. Increasing role of angiography and segmental artery embolization in the management of renal stab wounds. J Urol, 1992. 147: 1231.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1569655

111. Monstrey, S.J., et al. Renal trauma and hypertension. J Trauma, 1989. 29: 65.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2911106

112. Lebech, A., et al. [Hypertension following blunt kidney injury]. Ugeskr Laeger, 1990. 152: 994.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2183457

113. Wang, K.T., et al. Late development of renal arteriovenous fistula following gunshot trauma--a case report. Angiology, 1998. 49: 415.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9591535

114. Elliott, S.P., et al. Ureteral injuries: external and iatrogenic. Urol Clin North Am, 2006. 33: 55.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16488280

115. Blackwell, R.H., et al. Complications of Recognized and Unrecognized Iatrogenic Ureteral Injury at Time of Hysterectomy: A Population Based Analysis. J Urol, 2018. 199: 1540.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29408429

116. Pereira, B.M., et al. A review of ureteral injuries after external trauma. Scand J Trauma Resusc Emerg Med, 2010. 18: 6.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20128905

117. McGeady, J.B., et al. Current epidemiology of genitourinary trauma. Urol Clin North Am, 2013. 40: 323.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23905930

118. Siram, S.M., et al. Ureteral trauma: patterns and mechanisms of injury of an uncommon condition. Am J Surg, 2010. 199: 566.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20359576

119. Serkin, F.B., et al. Combat urologic trauma in US military overseas contingency operations. J Trauma, 2010. 69 Suppl 1: S175.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20622614

120. Brandes, S., et al. Diagnosis and management of ureteric injury: an evidence-based analysis. BJU Int, 2004. 94: 277.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15291852

121. Chou, M.T., et al. Prophylactic ureteral catheterization in gynecologic surgery: a 12-year randomized trial in a community hospital. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2009. 20: 689.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19165412

122. Delacroix, S.E., Jr., et al. Urinary tract injures: recognition and management. Clin Colon Rectal Surg, 2010. 23: 104.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21629628

123. Visco, A.G., et al. Cost-effectiveness of universal cystoscopy to identify ureteral injury at hysterectomy. Obstet Gynecol, 2001. 97: 685.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11339916
UROLOGICAL TRAUMA - LIMITED UPDATE MARCH 2020 39

124. Halabi, W.J., et al. Ureteral injuries in colorectal surgery: an analysis of trends, outcomes, and risk factors over a 10-year period in the United States. Dis Colon Rectum, 2014. 57: 179.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24401879

125. Johnson, D.B., et al. Complications of ureteroscopy. Urol Clin North Am, 2004. 31: 157.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15040412

126. Petersen, S.S., et al. Rate of Urologic Injury with Robotic Hysterectomy. J Minim Invasive Gynecol, 2018. 25: 867.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29337210

127. Schoenthaler, M., et al. Postureteroscopic lesion scale: a new management modified organ injury scale--evaluation in 435 ureteroscopic patients. J Endourol, 2012. 26: 1425.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22698147

128. Schimpf, M.O., et al. Universal ureteral stent placement at hysterectomy to identify ureteral injury: a decision analysis. BJOG, 2008. 115: 1151.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18518875

129. Hesselman, S., et al. Effect of remote cesarean delivery on complications during hysterectomy: a cohort study. Am J Obstet Gynecol, 2017. 217: 564 e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28735704

130. Gilmour, D.T., et al. Rates of urinary tract injury from gynecologic surgery and the role of intraoperative cystoscopy. Obstet Gynecol, 2006. 107: 1366.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16738165

131. Wu, H.H., et al. The detection of ureteral injuries after hysterectomy. J Minim Invasive Gynecol, 2006. 13: 403.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16962522

132. Pokala, N., et al. A randomized controlled trial comparing simultaneous intra-operative vs sequential prophylactic ureteric catheter insertion in re-operative and complicated colorectal surgery. Int J Colorectal Dis, 2007. 22: 683.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17031654

133. Jhaveri, J.K., et al. Ureteral injuries sustained during robot-assisted radical prostatectomy. J Endourol, 2014. 28: 318.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24147874

134. Kunkle, D.A., et al. Delayed diagnosis of traumatic ureteral injuries. J Urol, 2006. 176: 2503.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17085143

135. Parpala-Sparman, T., et al. Increasing numbers of ureteric injuries after the introduction of laparoscopic surgery. Scand J Urol Nephrol, 2008. 42: 422.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18609278

136. Medina, D., et al. Ureteral trauma: preoperative studies neither predict injury nor prevent missed injuries. J Am Coll Surg, 1998. 186: 641.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9632150

137. Lucarelli, G., et al. Delayed relief of ureteral obstruction is implicated in the long-term development of renal damage and arterial hypertension in patients with unilateral ureteral injury. J Urol, 2013. 189: 960.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23017525

138. Alabousi, A., et al. Multi-modality imaging of the leaking ureter: why does detection of traumatic and iatrogenic ureteral injuries remain a challenge? Emerg Radiol, 2017. 24: 417.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28451770

139. Speicher, P.J., et al. Ureteral stenting in laparoscopic colorectal surgery. J Surg Res, 2014. 190: 98.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24656474

140. Coakley, K.M., et al. Prophylactic Ureteral Catheters for Colectomy: A National Surgical Quality Improvement Program-Based Analysis. Dis Colon Rectum, 2018. 61: 84.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29215477

141. Hassinger, T.E., et al. Ureteral stents increase risk of postoperative acute kidney injury following colorectal surgery. Surg Endosc, 2018. 32: 3342.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29340810

142. Smith, T.G., 3rd, et al. Damage control maneuvers for urologic trauma. Urol Clin North Am, 2013. 40: 343.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23905932

143. Koukouras, D., et al. Percutaneous minimally invasive management of iatrogenic ureteral injuries. J Endourol, 2010. 24: 1921.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20964484

144. El Abd, A.S., et al. Immediate and late management of iatrogenic ureteric injuries: 28 years of experience. Arab J Urol, 2015. 13: 250.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2660944340
UROLOGICAL TRAUMA - LIMITED UPDATE MARCH 2020

145. Png, J.C., et al. Principles of ureteric reconstruction. Curr Opin Urol, 2000. 10: 207.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10858898

146. Tracey, A.T., et al. Robotic-assisted laparoscopic repair of ureteral injury: an evidence-based review of techniques and outcomes. Minerva Urol Nefrol, 2018. 70: 231.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29595044

147. Khan, F., et al. Management of ureteropelvic junction obstruction in adults. Nat Rev Urol, 2014. 11: 629.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25287785

148. Burks, F.N., et al. Management of iatrogenic ureteral injury. Ther Adv Urol, 2014. 6: 115.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24883109

149. Wenske, S., et al. Outcomes of distal ureteral reconstruction through reimplantation with psoas hitch, Boari flap, or ureteroneocystostomy for benign or malignant ureteral obstruction or injury. Urology, 2013. 82: 231.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23642933

150. Chung, B.I., et al. The use of bowel for ureteral replacement for complex ureteral reconstruction: long-term results. J Urol, 2006. 175: 179.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16406903

151. Armatys, S.A., et al. Use of ileum as ureteral replacement in urological reconstruction. J Urol, 2009. 181: 177.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19013597

152. Meng, M.V., et al. Expanded experience with laparoscopic nephrectomy and autotransplantation for severe ureteral injury. J Urol, 2003. 169: 1363.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12629362

153. Decaestecker, K., et al. Robot-assisted Kidney Autotransplantation: A Minimally Invasive Way to Salvage Kidneys. Eur Urol Focus, 2018. 4: 198.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30093358

154. Zhao, L.C., et al. Robotic Ureteral Reconstruction Using Buccal Mucosa Grafts: A Multi-institutional Experience. Eur Urol, 2017.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29239749

155. Pereira, B.M., et al. Bladder injuries after external trauma: 20 years experience report in a population-based cross-sectional view. World J Urol, 2013. 31: 913.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22544337

156. Figler, B.D., et al. Multi-disciplinary update on pelvic fracture associated bladder and urethral injuries. Injury, 2012. 43: 1242.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22592152

157. Wirth, G.J., et al. Advances in the management of blunt traumatic bladder rupture: experience with 36 cases. BJU Int, 2010. 106: 1344.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20438556

158. Deibert, C.M., et al. The association between operative repair of bladder injury and improved survival: results from the National Trauma Data Bank. J Urol, 2011. 186: 151.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21575961

159. Matlock, K.A., et al. Blunt traumatic bladder rupture: a 10-year perspective. Am Surg, 2013. 79: 589.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23711268

160. Johnsen, N.V., et al. Epidemiology of Blunt Lower Urinary Tract Trauma With and Without Pelvic Fracture. Urology, 2017. 102: 234.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28043650

161. Cho, J., et al. Severe Bleeding in Pelvic Fractures: Considerations in Planning Damage Control. Am Surg, 2018. 84: 267.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29580357

162. Johnsen, N.V., et al. Evaluating the Role of Operative Repair of Extraperitoneal Bladder Rupture Following Blunt Pelvic Trauma. J Urol, 2016. 195: 661.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26318983

163. Urry, R.J., et al. The incidence, spectrum and outcomes of traumatic bladder injuries within the Pietermaritzburg Metropolitan Trauma Service. Injury, 2016. 47: 1057.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26854075

164. Bhatt, N.R., et al. Incidence and immediate management of genitourinary injuries in pelvic and acetabular trauma: a 10-year retrospective study. BJU Int, 2018. 122: 126.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29417734

165. Cinman, N.M., et al. Gunshot wounds to the lower urinary tract: a single-institution experience. J Trauma Acute Care Surg, 2013. 74: 725.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23425728
UROLOGICAL TRAUMA - LIMITED UPDATE MARCH 2020 41

166. Al-Azzawi, I.S., et al. Lower genitourinary trauma in modern warfare: the experience from civil violence in Iraq. Injury, 2014. 45: 885. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24485550

167. Williams, M., et al. Management of combat-related urological trauma in the modern era. Nat Rev Urol, 2013. 10: 504. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23877722

168. Cordon, B.H., et al. Iatrogenic nonendoscopic bladder injuries over 24 years: 127 cases at a single institution. Urology, 2014. 84: 222. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24857278

169. Ford, A.A., et al. Mid-urethral sling operations for stress urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev, 2017. 7: CD006375. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28756647

170. Golan, S., et al. Transurethral resection of bladder tumour complicated by perforation requiring open surgical repair - clinical characteristics and oncological outcomes. BJU Int, 2011. 107: 1065. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20860654

171. El Hayek, O.R., et al. Evaluation of the incidence of bladder perforation after transurethral bladder tumor resection in a residency setting. J Endourol, 2009. 23: 1183. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19530900

172. Sugihara, T., et al. Comparison of perioperative outcomes including severe bladder injury between monopolar and bipolar transurethral resection of bladder tumors: a population based comparison. J Urol, 2014. 192: 1355. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24893311

173. Venkatramani, V., et al. Monopolar versus bipolar transurethral resection of bladder tumors: a single center, parallel arm, randomized, controlled trial. J Urol, 2014. 191: 1703. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24333244

174. Collado, A., et al. Early complications of endoscopic treatment for superficial bladder tumors. J Urol, 2000. 164: 1529. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025697

175. Shazly, S.A., et al. Robotic radical hysterectomy in early stage cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. Gynecol Oncol, 2015. 138: 457. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26056752

176. Brummer, T.H., et al. FINHYST, a prospective study of 5279 hysterectomies: complications and their risk factors. Hum Reprod, 2011. 26: 1741. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21540244

177. Billfeldt, N.K., et al. A Swedish population-based evaluation of benign hysterectomy, comparing minimally invasive and abdominal surgery. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2018. 222: 113. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29408741

178. Tarney, C.M. Bladder Injury During Cesarean Delivery. Curr Womens Health Rev, 2013. 9: 70. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24876830

179. Honore, C., et al. HIPEC for peritoneal carcinomatosis: does an associated urologic procedure increase morbidity? Ann Surg Oncol, 2012. 19: 104. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21638092

180. Sawkar, H.P., et al. Frequency of lower urinary tract injury after gastrointestinal surgery in the nationwide inpatient sample database. Am Surg, 2014. 80: 1216. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25513920

181. Kockerling, F., et al. TEP versus TAPP: comparison of the perioperative outcome in 17,587 patients with a primary unilateral inguinal hernia. Surg Endosc, 2015. 29: 3750. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25805239

182. Balbay, M.D., et al. The actual incidence of bladder perforation following transurethral bladder surgery. J Urol, 2005. 174: 2260. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16280794

183. Nieder, A.M., et al. Transurethral bladder tumor resection: intraoperative and postoperative complications in a residency setting. J Urol, 2005. 174: 2307. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16280830

184. Welk, B.K., et al. Are male slings for post-prostatectomy incontinence a valid option? Curr Opin Urol, 2010. 20: 465. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2083821942
UROLOGICAL TRAUMA - LIMITED UPDATE MARCH 2020

185. Novara, G., et al. Updated systematic review and meta-analysis of the comparative data on colposuspensions, pubovaginal slings, and midurethral tapes in the surgical treatment of female stress urinary incontinence. Eur Urol, 2010. 58: 218. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20434257

186. Maher, C., et al. Transvaginal mesh or grafts compared with native tissue repair for vaginal prolapse. Cochrane Database Syst Rev, 2016. 2: CD012079. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26858090

187. Maher, C.F., et al. Laparoscopic sacral colpopexy versus total vaginal mesh for vaginal vault prolapse: a randomized trial. Am J Obstet Gynecol, 2011. 204: 360 e1. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21306698

188. Ogah, J., et al. Minimally invasive synthetic suburethral sling operations for stress urinary incontinence in women: a short version Cochrane review. Neurourol Urodyn, 2011. 30: 284. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21412819

189. Eidelman, E., et al. Injury severity score associated with concurrent bladder injury in patients with blunt urethral injury. World J Urol, 2019. 37: 983. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30178288

190. Pereira, B.M., et al. Penetrating bladder trauma: a high risk factor for associated rectal injury. Adv Urol, 2014. 2014: 386280. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24527030

191. Clarke-Pearson, D.L., et al. Complications of hysterectomy. Obstet Gynecol, 2013. 121: 654. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23635631

192. Manikandan, R., et al. Percutaneous peritoneal drainage for intraperitoneal bladder perforations during transurethral resection of bladder tumors. J Endourol, 2003. 17: 945. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14744369

193. Patel, B.N., et al. Imaging of iatrogenic complications of the urinary tract: kidneys, ureters, and bladder. Radiol Clin North Am, 2014. 52: 1101. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25173661

194. Lehnert, B.E., et al. Lower male genitourinary trauma: a pictorial review. Emerg Radiol, 2014. 21: 67. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24052083

195. Quagliano, P.V., et al. Diagnosis of blunt bladder injury: A prospective comparative study of computed tomography cystography and conventional retrograde cystography. J Trauma, 2006. 61: 410. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16917459

196. Ramchandani, P., et al. Imaging of genitourinary trauma. AJR Am J Roentgenol, 2009. 192: 1514. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19457813

197. Alperin, M., et al. Conservative management of postoperatively diagnosed cystotomy. Urology, 2009. 73: 1163 e17. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18514295

198. Teeluckdharry, B., et al. Urinary Tract Injury at Benign Gynecologic Surgery and the Role of Cystoscopy: A Systematic Review and Meta-analysis. Obstet Gynecol, 2015. 126: 1161.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26551173

199. Stember, D.S., et al. Outcomes of abdominal wall reservoir placement in inflatable penile prosthesis implantation: a safe and efficacious alternative to the space of Retzius. J Sex Med, 2014. 11: 605.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24286533

200. Oh, J.S., et al. Effectiveness of the combat pelvic protection system in the prevention of genital and urinary tract injuries: An observational study. J Trauma Acute Care Surg, 2015. 79: S193.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26406430

201. Pansadoro, A., et al. Conservative treatment of intraperitoneal bladder perforation during transurethral resection of bladder tumor. Urology, 2002. 60: 682.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12385934

202. Inaba, K., et al. Selective nonoperative management of torso gunshot wounds: when is it safe to discharge? J Trauma, 2010. 68: 1301.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22341771

203. Yao, H.H., et al. Lower risk of pelvic metalware infection with operative repair of concurrent bladder rupture. ANZ J Surg, 2018. 88: 560.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29124851

204. Lee, J.S., et al. Urologic complications following obstetric and gynecologic surgery. Korean J Urol, 2012. 53: 795.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23185673
UROLOGICAL TRAUMA - LIMITED UPDATE MARCH 2020 43

205. Traxer, O., et al. Technique and complications of transurethral surgery for bladder tumours. BJU Int, 2004. 94: 492.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15329099

206. MacDonald, S., et al. Complications of Transvaginal Mesh for Pelvic Organ Prolapse and Stress Urinary Incontinence: Tips for Prevention, Recognition, and Management. Eur Urol Focus, 2016. 2: 260.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28723371

207. Inaba, K., et al. Prospective evaluation of the utility of routine postoperative cystogram after traumatic bladder injury. J Trauma Acute Care Surg, 2013. 75: 1019.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24256676

208. Johnsen, N.V., et al. Clinical Utility of Routine Follow-up Cystography in the Management of Traumatic Bladder Ruptures. Urology, 2018. 113: 230.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29174624

209. Latini, J.M., et al. SIU/ICUD Consultation On Urethral Strictures: Epidemiology, etiology, anatomy, and nomenclature of urethral stenoses, strictures, and pelvic fracture urethral disruption injuries. Urology, 2014. 83: S1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24210733

210. Falcone, M., et al. Current Management of Penile Fracture: An Up-to-Date Systematic Review. Sex Med Rev, 2018. 6: 253.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28874325

211. Barros, R., et al. Primary urethral reconstruction results in penile fracture. Ann R Coll Surg Engl, 2018. 100: 21.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29022780

212. Bjurlin, M.A., et al. Clinical characteristics and surgical outcomes of penetrating external genital injuries. J Trauma Acute Care Surg, 2013. 74: 839.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23425745

213. Phonsombat, S., et al. Penetrating external genital trauma: a 30-year single institution experience. J Urol, 2008. 180: 192.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18499189

214. Ratkal, J.M., et al. Electric Wire as Foreign Body in the Bladder and Urethra-a Case Report and Review of Literature. Indian J Surg, 2015. 77: 1323.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27011559

215. Lumen, N., et al. Etiology of urethral stricture disease in the 21st century. J Urol, 2009. 182: 983.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616805

216. Palminteri, E., et al. Contemporary urethral stricture characteristics in the developed world. Urology, 2013. 81: 191.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23153951

217. Davis, N.F., et al. Incidence, Cost, Complications and Clinical Outcomes of Iatrogenic Urethral Catheterization Injuries: A Prospective Multi-Institutional Study. J Urol, 2016. 196: 1473.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27317985

218. Bhatt, N.R., et al. A prospective audit on the effect of training and educational workshops on the incidence of urethral catheterization injuries. Can Urol Assoc J, 2017. 11: E302.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28761592

219. Kashefi, C., et al. Incidence and prevention of iatrogenic urethral injuries. J Urol, 2008. 179: 2254.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423712

220. Bugeja, S., et al. A new urethral catheterisation device (UCD) to manage difficult urethral catheterisation. World J Urol, 2019. 37: 595.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30251050

221. Davis, N.F., et al. Clinical Evaluation of a Safety-device to Prevent Urinary Catheter Inflation Related Injuries. Urology, 2018. 115: 179.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29501711

222. Sexton, S.J., et al. Survey on the Contemporary Management of Intraoperative Urethral Injuries During Penile Prosthesis Implantation. J Sex Med, 2018. 15: 576.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29523475

223. Gomez, R.G., et al. SIU/ICUD Consultation on Urethral Strictures: Pelvic fracture urethral injuries. Urology, 2014. 83: S48.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24210734

224. Barratt, R.C., et al. Pelvic fracture urethral injury in males-mechanisms of injury, management options and outcomes. Transl Androl Urol, 2018. 7: S29.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2964416844
UROLOGICAL TRAUMA - LIMITED UPDATE MARCH 2020

225. Mundy, A.R., et al. Urethral trauma. Part I: introduction, history, anatomy, pathology, assessment and emergency management. BJU Int, 2011. 108: 310.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21771241

226. Mundy, A.R., et al. Pelvic fracture-related injuries of the bladder neck and prostate: their nature, cause and management. BJU Int, 2010. 105: 1302.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19874306

227. Tausch, T.J., et al. Gunshot wound injuries of the prostate and posterior urethra: reconstructive armamentarium. J Urol, 2007. 178: 1346.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17706720

228. Mundy, A.R., et al. Urethral trauma. Part II: Types of injury and their management. BJU Int, 2011. 108: 630.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21854524

229. Blaschko, S.D., et al. The incidence of erectile dysfunction after pelvic fracture urethral injury: A systematic review and meta-analysis. Arab J Urol, 2015. 13: 68.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26019983

230. Patel, D.N., et al. Female urethral injuries associated with pelvic fracture: a systematic review of the literature. BJU Int, 2017. 120: 766.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28805298
231. Gomes, C.M., et al. Update on complications of synthetic suburethral slings. Int Braz J Urol, 2017. 43: 822.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28266818
232. Brandes, S. Initial management of anterior and posterior urethral injuries. Urol Clin North Am, 2006. 33: 87.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16488283
233. Black, P.C., et al. Urethral and bladder neck injury associated with pelvic fracture in 25 female patients. J Urol, 2006. 175: 2140.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16697821
234. Mazaris, E.M., et al. Penile fractures: immediate surgical approach with a midline ventral incision. BJU Int, 2009. 104: 520.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19239439
235. Kamdar, C., et al. Penile fracture: preoperative evaluation and surgical technique for optimal patient outcome. BJU Int, 2008. 102: 1640.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18710448
236. Horiguchi, A., et al. Pubourethral Stump Angle Measured on Preoperative Magnetic Resonance Imaging Predicts Urethroplasty Type for Pelvic Fracture Urethral Injury Repair. Urology, 2018. 112: 198.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29158171
237. Kunkle, D.A., et al. Evaluation and management of gunshot wounds of the penis: 20-year experience at an urban trauma center. J Trauma, 2008. 64: 1038.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18404072
238. Gong, I.H., et al. Comparison of immediate primary repair and delayed urethroplasty in men with bulbous urethral disruption after blunt straddle injury. Korean J Urol, 2012. 53: 569.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22950003
239. Zhang, Y., et al. Emergency treatment of male blunt urethral trauma in China: Outcome of different methods in comparison with other countries. Asian J Urol, 2018. 5: 78.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29736369
240. Scherzer, N.D., et al. Penile Prosthesis Complications: Planning, Prevention, and Decision Making. Sex Med Rev, 2019. 7: 349.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30033128
241. Elgammal, M.A. Straddle injuries to the bulbar urethra: management and outcome in 53 patients. Int Braz J Urol, 2009. 35: 450.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19719861
242. Maheshwari, P.N., et al. Immediate endoscopic management of complete iatrogenic anterior urethral injuries: a case series with long-term results. BMC Urol, 2005. 5: 13.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16281970
243. Johnsen, N.V., et al. Risk of infectious complications in pelvic fracture urethral injury patients managed with internal fixation and suprapubic catheter placement. J Trauma Acute Care Surg, 2018. 85: 536.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29985241
244. Lumen, N., et al. Perineal anastomotic urethroplasty for posttraumatic urethral stricture with or without previous urethral manipulations: a review of 61 cases with long-term followup. J Urol, 2009. 181: 1196.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19152939
UROLOGICAL TRAUMA - LIMITED UPDATE MARCH 2020 45
245. Scarberry, K., et al. Delayed Posterior Urethroplasty Following Pelvic Fracture Urethral Injury: Do We Have to Wait 3 Months? Urology, 2018 116: 193.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29545047
246. Aboutaieb, R., et al. [Surgical treatment of traumatic ruptures of the posterior urethra]. Prog Urol, 2000. 10: 58.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10785920
247. Sfaxi, M., et al. [Surgical treatment of post-traumatic complete urethral rupture: deferred urgent urethral suture or delayed repair?]. Prog Urol, 2006. 16: 464.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17069041
248. Leddy, L.S., et al. Outcomes of endoscopic realignment of pelvic fracture associated urethral injuries at a level 1 trauma center. J Urol, 2012. 188: 174.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22591965
249. Elshout, P.J., et al. Outcomes of Early Endoscopic Realignment Versus Suprapubic Cystostomy and Delayed Urethroplasty for Pelvic Fracture-related Posterior Urethral Injuries: A Systematic Review. Eur Urol Focus, 2017.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28753868
250. Warner, J.N., et al. The management of the acute setting of pelvic fracture urethral injury (realignment vs. suprapubic cystostomy alone). Arab J Urol, 2015. 13: 7.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26019971
251. Barrett, K., et al. Primary realignment vs suprapubic cystostomy for the management of pelvic fracture-associated urethral injuries: a systematic review and meta-analysis. Urology, 2014. 83: 924.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24680459
252. Tausch, T.J., et al. Unintended negative consequences of primary endoscopic realignment for men with pelvic fracture urethral injuries. J Urol, 2014. 192: 1720.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24972309
253. Horiguchi, A., et al. Primary Realignment for Pelvic Fracture Urethral Injury Is Associated With Prolonged Time to Urethroplasty and Increased Stenosis Complexity. Urology, 2017. 108: 184.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28606774
254. Koraitim, M.M. Effect of early realignment on length and delayed repair of postpelvic fracture urethral injury. Urology, 2012. 79: 912.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22342415
255. Mundy, A.R. Anastomotic urethroplasty. BJU Int, 2005. 96: 921.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16153236
256. Hosseini, J., et al. Effects of Anastomotic Posterior Urethroplasty (Simple or Complex) on Erectile Function: a Prospective Study. Urol J, 2018. 15: 33.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29299889
257. Koraitim, M.M. Predictors of erectile dysfunction post pelvic fracture urethral injuries: a multivariate analysis. Urology, 2013. 81: 1081.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23465164
258. Brandes, S.B., et al. External genitalia gunshot wounds: a ten-year experience with fifty-six cases. J Trauma, 1995. 39: 266.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7674395
259. Monga, M., et al. Testicular Trauma. Adolesc Med, 1996. 7: 141.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10359963
260. Frauscher, F., et al. US findings in the scrotum of extreme mountain bikers. Radiology, 2001. 219: 427.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11323467
261. de Peretti, F., et al. [Fuel tanks of motorcycles. Role in severe trauma of the pelvis]. Presse Med, 1993. 22: 61.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8493205

262. Herrmann, B., et al. Genital injuries in prepubertal girls from inline skating accidents. Pediatrics, 2002. 110: e16.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12165615

263. Lawson, J.S., et al. Catastrophic injuries to the eyes and testicles in footballers. Med J Aust, 1995. 163: 242.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7565208

264. Grigorian, A., et al. National analysis of testicular and scrotal trauma in the USA. Res Rep Urol, 2018. 10: 51.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30128306

265. Gaspar, S.S., et al. Sexual Urological Emergencies. Sex Med Revs, 2015. 3: 93.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2778455046
UROLOGICAL TRAUMA - LIMITED UPDATE MARCH 2020

266. Amer, T., et al. Penile Fracture: A Meta-Analysis. Urol Int, 2016. 96: 315.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26953932

267. Haas, C.A., et al. Penile fracture and testicular rupture. World J Urol, 1999. 17: 101.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10367369

268. Nicolaisen, G.S., et al. Rupture of the corpus cavernosum: surgical management. J Urol, 1983. 130: 917.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6632099

269. Tsang, T., et al. Penile fracture with urethral injury. J Urol, 1992. 147: 466.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1732623

270. De Luca, F., et al. Functional outcomes following immediate repair of penile fracture: a tertiary referral centre experience with 76 consecutive patients. Scand J Urol, 2017. 51: 170.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28125311

271. McGregor, M.J., et al. Sexual assault forensic medical examination: is evidence related to successful prosecution? Ann Emerg Med, 2002. 39: 639.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12023707

272. Selikowitz, S.M. Penetrating high-velocity genitourinary injuries. Part I. Statistics mechanisms, and renal wounds. Urology, 1977. 9: 371.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/855062

273. Hudak, S.J., et al. Operative management of wartime genitourinary injuries at Balad Air Force Theater Hospital, 2005 to 2008. J Urol, 2009. 182: 180.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19450817

274. Cass, A.S., et al. Bilateral testicular injury from external trauma. J Urol, 1988. 140: 1435.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3193512

275. McAninch, J.W., et al. Major traumatic and septic genital injuries. J Trauma, 1984. 24: 291.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6368854

276. Michielsen, D., et al. Burns to the genitalia and the perineum. J Urol, 1998. 159: 418.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9649253

277. Nelius, T., et al. Genital piercings: diagnostic and therapeutic implications for urologists. Urology, 2011. 78: 998.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22054364

278. Lee, J.Y., et al. Traumatic dislocation of testes and bladder rupture. Urology, 1992. 40: 506.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1466102

279. Nagarajan, V.P., et al. Traumatic dislocation of testis. Urology, 1983. 22: 521.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6649208

280. Pollen, J.J., et al. Traumatic dislocation of the testes. J Trauma, 1982. 22: 247.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7069812

281. Shefi, S., et al. Traumatic testicular dislocation: a case report and review of published reports. Urology, 1999. 54: 744.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10754145

282. Cass, A.S., et al. Testicular injuries. Urology, 1991. 37: 528.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2038785

283. Wang, Z., et al. Diagnosis and management of testicular rupture after blunt scrotal trauma: a literature review. Int Urol Nephrol, 2016. 48: 1967.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27567912

284. Wasko, R., et al. Traumatic rupture of the testicle. J Urol, 1966. 95: 721.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5935538

285. Tchounzou, R., et al. Retrospective Analysis of Clinical Features, Treatment and Outcome of Coital Injuries of the Female Genital Tract Consecutive to Consensual Sexual Intercourse in the Limbe Regional Hospital. Sex Med, 2015. 3: 256.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26797059

286. Sotto, L.S., et al. Perigenital hematomas; analysis of forty-seven consecutive cases. Obstet Gynecol, 1958. 12: 259.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13578292

287. Husmann, D.A. Editorial Comment. J Urol 1998. 159: 959.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31345289

288. Okur, H., et al. Genitourinary tract injuries in girls. Br J Urol, 1996. 78: 446.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8881959

289. Goldman, H.B., et al. Traumatic injuries of the female external genitalia and their association with urological injuries. J Urol, 1998. 159: 956.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9474191
UROLOGICAL TRAUMA - LIMITED UPDATE MARCH 2020 47

290. Karadeniz, T., et al. Penile fracture: differential diagnosis, management and outcome. Br J Urol, 1996. 77: 279.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8800899

291. Fedel, M., et al. The value of magnetic resonance imaging in the diagnosis of suspected penile fracture with atypical clinical findings. J Urol, 1996. 155: 1924.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8618289

292. Pretorius, E.S., et al. MR imaging of the penis. Radiographics, 2001. 21 Spec No: S283.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11598264

293. Uder, M., et al. MRI of penile fracture: diagnosis and therapeutic follow-up. Eur Radiol, 2002. 12: 113.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11868085

294. Buckley, J.C., et al. Diagnosis and management of testicular ruptures. Urol Clin North Am, 2006. 33: 111.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16488285

295. Andipa, E., et al. Magnetic resonance imaging and ultrasound evaluation of penile and testicular masses. World J Urol, 2004. 22: 382.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15300391

296. Corrales, J.G., et al. Accuracy of ultrasound diagnosis after blunt testicular trauma. J Urol, 1993. 150: 1834.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8080482

297. Fournier, G.R., Jr., et al. Scrotal ultrasonography and the management of testicular trauma. Urol Clin North Am, 1989. 16: 377.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2652862

298. Kratzik, C., et al. Has ultrasound influenced the therapy concept of blunt scrotal trauma? J Urol, 1989. 142: 1243.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2681835

299. Martinez-Pineiro, L., Jr., et al. Value of testicular ultrasound in the evaluation of blunt scrotal trauma without haematocele. Br J Urol, 1992. 69: 286.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1568102

300. Micallef, M., et al. Ultrasound features of blunt testicular injury. Injury, 2001. 32: 23.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11164397

301. Mulhall, J.P., et al. Emergency management of blunt testicular trauma. Acad Emerg Med, 1995. 2: 639.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8521212

302. Patil, M.G., et al. The value of ultrasound in the evaluation of patients with blunt scrotal trauma. Injury, 1994. 25: 177.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8168890

303. Churukanti, G.R., et al. Role of Ultrasonography for Testicular Injuries in Penetrating Scrotal Trauma. Urology, 2016. 95: 208.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27132505

304. Lee, S.H., et al. Trauma to male genital organs: a 10-year review of 156 patients, including 118 treated by surgery. BJU Int, 2008. 101: 211.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17922859

305. Muglia, V., et al. Magnetic resonance imaging of scrotal diseases: when it makes the difference. Urology, 2002. 59: 419.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11880084

306. Talan, D.A., et al. Bacteriologic analysis of infected dog and cat bites. Emergency Medicine Animal Bite Infection Study Group. N Engl J Med, 1999. 340: 85.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9887159

307. Presutti, R.J. Bite wounds. Early treatment and prophylaxis against infectious complications. Postgrad Med, 1997. 101: 243.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9126216

308. Lewis, K.T., et al. Management of cat and dog bites. Am Fam Physician, 1995. 52: 479.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7625323

309. Dreesen, D.W., et al. Current recommendations for the prophylaxis and treatment of rabies. Drugs, 1998. 56: 801.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9829154

310. Anderson, C.R. Animal bites. Guidelines to current management. Postgrad Med, 1992. 92: 134.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1614928

311. Gee, S., et al. on behalf of the North West Policy Group. Guidance for the Management of Human Bite Injuries. 2010.
https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20140714113432/http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1194947350692 48
UROLOGICAL TRAUMA - LIMITED UPDATE MARCH 2020

312. Summerton, D.J., et al. Reconstructive surgery in penile trauma and cancer. Nat Clin Pract Urol, 2005. 2: 391.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16474736

313. Mydlo, J.H., et al. Urethrography and cavernosography imaging in a small series of penile fractures: a comparison with surgical findings. Urology, 1998. 51: 616.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9586616

314. Penbegul, N., et al. No evidence of depression, anxiety, and sexual dysfunction following penile fracture. Int J Impot Res, 2012. 24: 26.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21918532

315. Virasoro, R., et al. Penile Amputation: Cosmetic and Functional Results. Sex Med Revs, 2015. 3: 214.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27784611

316. Babaei, A.R., et al. Penile replantation, science or myth? A systematic review. Urol J, 2007. 4: 62.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17701923

317. Tiguert, R., et al. Management of shotgun injuries to the pelvis and lower genitourinary system. Urology, 2000. 55: 193.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10688077

318. Altarac, S. Management of 53 cases of testicular trauma. Eur Urol, 1994. 25: 119.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8137851

319. Cass, A.S., et al. Value of early operation in blunt testicular contusion with hematocele. J Urol, 1988. 139: 746.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3352037

320. Altarac, S. A case of testicle replantation. J Urol, 1993. 150: 1507.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8411440

321. Bozzini, G., et al. Delaying Surgical Treatment of Penile Fracture Results in Poor Functional Outcomes: Results from a Large Retrospective Multicenter European Study. Eur Urol Focus, 2018. 4: 106.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28753754

322. Orvis, B.R., et al. Penile rupture. Urol Clin North Am, 1989. 16: 369.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2652861

323. Etabbal, A.M., et al. War-related penile injuries in Libya: Single-institution experience. Arab J Urol, 2018.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29892491

324. 324. Starmer, B.Z., et al. Considerations in fertility preservation in cases of testicular trauma. BJU Int, 2018. 121: 466.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29164757

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К КЛИНИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ

1. Fall, M., et al., EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain., In: EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain. Presented at the 18th EAU Annual Congress Madrid 2003. 2003, European Association of Urology: Arnhem.
https://uroweb.org/guideline/chronic-pelvic-pain/?type=archive

2. Fall, M., et al. EAU guidelines on chronic pelvic pain. Eur Urol, 2004. 46: 681.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15548433

3. Fall, M., et al., EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain., In: EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain. Presented at the 18th EAU Annual Congress Barcelona 2010. 2010, EAU: Arnhem.
https://uroweb.org/guideline/chronic-pelvic-pain/?type=archive

4. Fall, M., et al. EAU guidelines on chronic pelvic pain. Eur Urol, 2010. 57: 35.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19733958

5. Engeler, D.S., et al. The 2013 EAU guidelines on chronic pelvic pain: is management of chronic pelvic pain a habit, a philosophy, or a science? 10 years of development. Eur Urol, 2013. 64: 431.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23684447

6. McMahon, S.B., et al. Visceral pain. Br J Anaesth, 1995. 75: 132.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7577247

7. Shoskes, D.A., et al. Clinical phenotyping of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and correlation with symptom severity. Urology, 2009. 73: 538.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19118880

8. Magri, V., et al. Use of the UPOINT chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome classification in European patient cohorts: sexual function domain improves correlations. J Urol, 2010. 184: 2339.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20952019

9. Merskey, H., et al., Classification of Chronic Pain. 1994, Seattle.
https://pdfs.semanticscholar.org/281f/3f5476d2444bb53553f473ec83634e090ee2.pdf

10. Krieger, J.N., et al. NIH consensus definition and classification of prostatitis. JAMA, 1999. 282: 236.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10422990

11. van de Merwe, J.P., et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/ interstitial cystitis: an ESSIC proposal. Eur Urol, 2008. 53: 60.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17900797

12. Longstreth, G.F., et al. Functional bowel disorders. Gastroenterology, 2006. 130: 1480.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16678561

13. Guyatt, G.H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336: 924.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948

14. Guyatt, G.H., et al. What is «quality of evidence» and why is it important to clinicians? BMJ, 2008. 336: 995.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456631

15. Phillips B, et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. 1998. Access date February 2014.
https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/

16. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336: 1049.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467413

17. Goonewardene. S, et al., What are the benefits and harms of Botulinum Toxin A vs best clinical practice or no treatment or sham or placebo in Chronic Pelvic Pain?, PROSPERO: Int Prospect Reg Syst Revs. 2019. CRD42019162416.
https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42019162416

18. Breivik, H., et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. Eur J Pain, 2006. 10: 287. 58 CHRONIC PELVIC PAIN - LIMITED UPDATE MARCH 2020
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16095934

19. Ayorinde, A.A., et al. Chronic pelvic pain in women of reproductive and post-reproductive age: a populationbased study. Eur J Pain, 2017. 21: 445.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27634190

20. Choung, R.S., et al. Irritable bowel syndrome and chronic pelvic pain: a population-based study. J Clin Gastroenterol, 2010. 44: 696.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20375730

21. Fenton, B.W. Measuring quality of life in chronic pelvic pain syndrome. Exp Rev Obstet Gynecol, 2010. 5: 115.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/336768

22. Baranowski, A.P. Chronic pelvic pain. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2009. 23: 593.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19647692

23. Krieger, J., et al. Non-urological syndromes and severity of urological pain symptoms: Baseline evaluation of the national institutes of health multidisciplinary approach to pelvic pain study. J Urol, 2013. 1): e181.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/71031385

24. Chuang, Y.C., et al. Increased risks of healthcare-seeking behaviors of anxiety, depression and insomnia among patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis: a nationwide population-based study. Int Urol Nephrol, 2015. 47: 275.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25577231

25. Riedl, A., et al. Somatic comorbidities of irritable bowel syndrome: A systematic analysis. J Psychosom Res, 2008. 64: 573.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18501257

26. Savidge, C.J., et al. Psychological aspects of chronic pelvic pain. J Psychosom Res, 1997. 42: 433.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9194016

27. Anda, R.F., et al. The enduring effects of abuse and related adverse experiences in childhood. A convergence of evidence from neurobiology and epidemiology. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2006. 256: 174.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16311898

28. Raphael, K.G., et al. Childhood victimization and pain in adulthood: a prospective investigation. Pain, 2001. 92: 283.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11323150

29. Tunitsky, E., et al. Bladder pain syndrome/interstitial cystitis in twin sisters. J Urol, 2012. 187: 148.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22088343

30. Vehof, J., et al. Shared genetic factors underlie chronic pain syndromes. Pain, 2014. 155: 1562.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24879916

31. Dybowski, C., et al. Predictors of pain, urinary symptoms and quality of life in patients with chronic pelvic pain syndrome (CPPS): A prospective 12-month follow-up study. J Psychosom Res, 2018. 112: 99.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30097143

32. Roth, R.S., et al. Patient beliefs about pain diagnosis in chronic pelvic pain: relation to pain experience, mood and disability. J Reprod Med, 2011. 56: 123.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21542529

33. Berman, S.M., et al. Reduced brainstem inhibition during anticipated pelvic visceral pain correlates with enhanced brain response to the visceral stimulus in women with irritable bowel syndrome. J Neurosci, 2008. 28: 349.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18184777

34. Naliboff, B.D., et al. Clinical and Psychosocial Predictors of Urological Chronic Pelvic Pain Symptom Change in 1 Year: A Prospective Study from the MAPP Research Network. J Urol, 2017. 198: 848.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28528930

35. Bajaj, P., et al. Endometriosis is associated with central sensitization: a psychophysical controlled study. J Pain, 2003. 4: 372.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14622679

36. Vincent, K., et al. Dysmenorrhoea is associated with central changes in otherwise healthy women. Pain, 2011. 152: 1966.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21524851

37. Savidge, C.J., et al. Women's Perspectives on their Experiences of Chronic Pelvic Pain and Medical Care. J Health Psychol, 1998. 3: 103.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22021346

38. Zondervan, K.T., et al. The community prevalence of chronic pelvic pain in women and associated illness behaviour. Br J Gen Pract, 2001. 51: 541.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11462313

39. Price, J., et al. Attitudes of women with chronic pelvic pain to the gynaecological consultation: a qualitative study. BJOG, 2006. 113: 446. CHRONIC PELVIC PAIN - LIMITED UPDATE MARCH 2020 59
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16489938

40. Martin, C.E., et al. Catastrophizing: A predictor of persistent pain among women with endometriosis at 1 year. Human Reprod, 2011. 26: 3078.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21900393

41. Riegel, B., et al. Assessing psychological factors, social aspects and psychiatric co-morbidity associated with Chronic Prostatitis/ Chronic Pelvic Pain Syndrome (CP/CPPS) in men - A systematic review. J Psychsom Res, 2014. 77: 333.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25300538

42. Chung, S.D., et al. Association between chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and anxiety disorder: a population-based study. PLoS ONE [Electronic Resource], 2013. 8.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23691256

43. Latthe, P., et al. Factors predisposing women to chronic pelvic pain: systematic review. BMJ, 2006. 332: 749.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16484239

44. Hilden, M., et al. A history of sexual abuse and health: a Nordic multicentre study. BJOG, 2004. 111: 1121.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15383115

45. Angst, J. Sexual problems in healthy and depressed persons. Int Clin Psychopharmacol, 1998. 13 Suppl 6: S1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9728667

46. McGowan, L., et al. Chronic pelvic pain: A meta-analytic review. Psychol Health, 1998. 13: 937.
https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08870449808407441

47. Walker, E.A., et al. Psychiatric diagnoses and sexual victimization in women with chronic pelvic pain. Psychosomatics, 1995. 36: 531.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7501783

48. Nickel, J.C., et al. Childhood sexual trauma in women with interstitial cystitis/bladder pain syndrome: a case control study. Can Urol Assoc J, 2011. 5: 410.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22154637

49. Schrepf, A., et al. Adverse Childhood Experiences and Symptoms of Urologic Chronic Pelvic Pain Syndrome: A Multidisciplinary Approach to the Study of Chronic Pelvic Pain Research Network Study. Ann Behav Med, 2018. 52: 865.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30212850

50. Paras, M.L., et al. Sexual abuse and lifetime diagnosis of somatic disorders: a systematic review and metaanalysis. JAMA, 2009. 302: 550.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19654389

51. Campbell, R., et al. Gynecological health impact of sexual assault. Res Nurs Health, 2006. 29: 399.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16977640

52. Hu, J.C., et al. The association of abuse and symptoms suggestive of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: results from the Boston Area Community Health survey. J Gen Intern Med, 2007. 22: 1532.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17763912

53. Linley, J.E., et al. Understanding inflammatory pain: ion channels contributing to acute and chronic nociception. Pflugers Arch, 2010. 459: 657.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20162302

54. Nickel, J.C., et al. Prevalence and impact of bacteriuria and/or urinary tract infection in interstitial cystitis/painful bladder syndrome. Urology, 2010. 76: 799.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20573386

55. Tripp, D.A., et al. Sexual functioning, catastrophizing, depression, and pain, as predictors of quality of life in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. Urology, 2009. 73: 987.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19394494

56. Tripp, D.A., et al. Catastrophizing and pain-contingent rest predict patient adjustment in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. J Pain, 2006. 7: 697.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17018330

57. Whitaker, L.H., et al. An Exploratory Study into Objective and Reported Characteristics of Neuropathic Pain in Women with Chronic Pelvic Pain. PLoS One, 2016. 11: e0151950.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27046128

58. Kutch, J.J., et al. Altered resting state neuromotor connectivity in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A MAPP: Research Network Neuroimaging Study. Neuroimage Clin, 2015. 8: 493.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26106574

59. Abrams, P., et al. A new classification is needed for pelvic pain syndromes--are existing terminologies of spurious diagnostic authority bad for patients? J Urol, 2006. 175: 1989.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16697782

60. Hanno, P., et al. Bladder Pain Syndrome Committee of the International Consultation on Incontinence. Neurourol Urodyn, 2010. 29: 191. 60 CHRONIC PELVIC PAIN - LIMITED UPDATE MARCH 2020
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20025029

61. Yoon, B.I., et al. Clinical courses following acute bacterial prostatitis. Prostate Int, 2013. 1: 89.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24223408

62. Giamberardino, M.A., et al. Viscero-visceral hyperalgesia: characterization in different clinical models. Pain, 2010. 151: 307.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20638177

63. Pezet, S., et al. Neurotrophins: mediators and modulators of pain. Annu Rev Neurosci, 2006. 29: 507.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16776595

64. Cervero, F., et al. Understanding the signaling and transmission of visceral nociceptive events. J Neurobiol, 2004. 61: 45.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15362152

65. Kobayashi, H., et al. Mechanism of pain generation for endometriosis-associated pelvic pain. Arch Gynecol Obstet, 2014. 289: 13.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24121693

66. Melzack, R., et al. Central neuroplasticity and pathological pain. Ann N Y Acad Sci, 2001. 933: 157.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12000018

67. Fulbright, R.K., et al. Functional MR imaging of regional brain activation associated with the affective experience of pain. AJR Am J Roentgenol, 2001. 177: 1205.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11641204

68. Rygh, L.J., et al. Cellular memory in spinal nociceptive circuitry. Scand J Psychol, 2002. 43: 153.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12004953

69. Malykhina, A.P. Neural mechanisms of pelvic organ cross-sensitization. Neurosci, 2007. 149: 660.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17920206

70. Sanford, M.T., et al. The role of environmental stress on lower urinary tract symptoms. Curr Opin Urol, 2017. 27: 268.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28376513

71. Binik, Y.M. The DSM diagnostic criteria for dyspareunia. Arch Sex Behav, 2010. 39: 292.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19830537

72. Bergeron, S., et al. Genital pain in women: Beyond interference with intercourse. Pain, 2011. 152: 1223.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21324589

73. Davis, S.N., et al. Sexual dysfunction and pelvic pain in men: a male sexual pain disorder? J Sex Marital Ther, 2009. 35: 182.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19360518

74. Leserman, J., et al. Identification of diagnostic subtypes of chronic pelvic pain and how subtypes differ in health status and trauma history. Am J Obstet Gynecol, 2006. 195: 554.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16769027

75. Meltzer-Brody, S., et al. Trauma and posttraumatic stress disorder in women with chronic pelvic pain. Obstet Gynecol, 2007. 109: 902.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17400852

76. Iglesias-Rios, L., et al. Depression and Posttraumatic Stress Disorder Among Women with Vulvodynia: Evidence from the Population-Based Woman to Woman Health Study. J Women's Health (15409996), 2015. 24: 557.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25950702

77. Anderson, A.B., et al. Associations Between Penetration Cognitions, Genital Pain, and Sexual Well-being in Women with Provoked Vestibulodynia. J Sex Med, 2016. 13: 444.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26853045

78. Roth, R.S., et al. Psychological factors and chronic pelvic pain in women: a comparative study with women with chronic migraine headaches. Health Care Women Int, 2011. 32: 746.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21767098

79. Souza, P.P., et al. Qualitative research as the basis for a biopsychosocial approach to women with chronic pelvic pain. J Psychosom Obstet Gynaecol, 2011. 32: 165.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21919820

80. Allaire, C., et al., History-taking, physical examination and psychological assessment. In: Jarrell JF, Vilos GJ (editors) Consensus guidelines for the management of chronic pelvic pain., In: J Obstet Gynaecol Can. 2005. p. 869.

81. Toye, F., et al. A meta-ethnography of patients' experiences of chronic pelvic pain: struggling to construct chronic pelvic pain as 'real'. J Adv Nurs, 2014. 70: 2713.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25081990

82. Dworkin, R.H., et al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. Pain, 2005. 113: 9.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15621359

83. Awad, S.A., et al. Long-term results and complications of augmentation ileocystoplasty for idiopathic urge incontinence in women. Br J Urol, 1998. 81: 569. CHRONIC PELVIC PAIN - LIMITED UPDATE MARCH 2020 61
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9598629

84. Slocumb, J.C. Neurological factors in chronic pelvic pain: trigger points and the abdominal pelvic pain syndrome. Am J Obstet Gynecol, 1984. 149: 536.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6234807

85. Barry, M.J., et al. Overlap of different urological symptom complexes in a racially and ethnically diverse, community-based population of men and women. BJU Int, 2008. 101: 45.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17868419

86. Roberts, R.O., et al. Low agreement between previous physician diagnosed prostatitis and national institutes of health chronic prostatitis symptom index pain measures. J Urol, 2004. 171: 279.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665894

87. Krieger, J.N., et al. Epidemiology of prostatitis. Int J Antimicrob Agents, 2008. 31 Suppl 1: S85.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18164907

88. Mehik, A., et al. Epidemiology of prostatitis in Finnish men: a population-based cross-sectional study. BJU Int, 2000. 86: 443.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10971269

89. Bade, J.J., et al. Interstitial cystitis in The Netherlands: prevalence, diagnostic criteria and therapeutic preferences. J Urol, 1995. 154: 2035.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7500452

90. Burkman, R.T. Chronic pelvic pain of bladder origin: epidemiology, pathogenesis and quality of life. J Reprod Med, 2004. 49: 225.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15088860

91. Curhan, G.C., et al. Epidemiology of interstitial cystitis: a population based study. J Urol, 1999. 161: 549.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9915446

92. Held, P., et al., Interstitial Cystitis. In: Epidemiology of interstitial cystitis. Hanno PM, Staskin DR, Krane RJ, Wein AJ, eds. 1990, Springer Verlag: London.

93. Jones, C., et al. Prevalence of interstitial cystitisin the United States. Proc Am Urol Ass J Urol, 1994. 151 (Suppl). [No abstract available].

94. Leppilahti, M., et al. Prevalence of clinically confirmed interstitial cystitis in women: a population based study in Finland. J Urol, 2005. 174: 581.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16006902

95. Oravisto, K.J. Epidemiology of interstitial cystitis. Ann Chir Gynaecol Fenn, 1975. 64: 75.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1137336

96. Parsons, C.L., et al. Prevalence of interstitial cystitis in young women. Urology, 2004. 64: 866.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15533465

97. Roberts, R.O., et al. Incidence of physician-diagnosed interstitial cystitis in Olmsted County: a community-based study. BJU Int, 2003. 91: 181.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12581000

98. Temml, C., et al. Prevalence and correlates for interstitial cystitis symptoms in women participating in a health screening project. Eur Urol, 2007. 51: 803.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16979286

99. Berry, S.H., et al. Prevalence of symptoms of bladder pain syndrome/interstitial cystitis among adult females in the United States. J Urol, 2011. 186: 540.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21683389

100. Song, Y., et al. Prevalence and correlates of painful bladder syndrome symptoms in Fuzhou Chinese women. Neurourol Urodyn, 2009. 28: 22.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18671294

101. Koziol, J.A., et al. Discrimination between the ulcerous and the nonulcerous forms of interstitial cystitis by noninvasive findings. J Urol, 1996. 155: 87.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7490906

102. Messing, E.M., et al. Interstitial cystitis: early diagnosis, pathology, and treatment. Urology, 1978. 12: 381.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/213864

103. Parsons, C. Interstitial cystitis: clinical manifestations and diagnostic criteria in over 200 cases. Neurourol Urodyn, 1990. 9.
https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/nau.1930090302

104. Peeker, R., et al. Toward a precise definition of interstitial cystitis: further evidence of differences in classic and nonulcer disease. J Urol, 2002. 167: 2470.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992059

105. Mattox, T.F. Interstitial cystitis in adolescents and children: a review. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2004. 17: 7.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15010032

106. Berghuis, J.P., et al. Psychological and physical factors involved in chronic idiopathic prostatitis. J Psychosom 62 CHRONIC PELVIC PAIN - LIMITED UPDATE MARCH 2020 Res, 1996. 41: 313.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8971661

107. Lee, S.W., et al. Adverse impact of sexual dysfunction in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Urology, 2008. 71: 79.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18242370

108. Liang, C.Z., et al. Prevalence of sexual dysfunction in Chinese men with chronic prostatitis. BJU Int, 2004. 93: 568.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15008731

109. Bartoletti, R., et al. Prevalence, incidence estimation, risk factors and characterization of chronic prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome in urological hospital outpatients in Italy: results of a multicenter case-control observational study. J Urol, 2007. 178: 2411.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17937946

110. Gonen, M., et al. Prevalence of premature ejaculation in Turkish men with chronic pelvic pain syndrome. J Androl, 2005. 26: 601.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16088036

111. Mehik, A., et al. Fears, sexual disturbances and personality features in men with prostatitis: a population-based cross-sectional study in Finland. BJU Int, 2001. 88: 35.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11446842

112. Weidner, W., et al. Acute bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: andrological implications. Andrologia, 2008. 40: 105.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18336460

113. van Ophoven, A., et al. Safety and efficacy of hyperbaric oxygen therapy for the treatment of interstitial cystitis: a randomized, sham controlled, double-blind trial. J Urol, 2006. 176: 1442.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16952654

114. Rosen, R.C., et al. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urology, 1997. 49: 822.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9187685

115. Anderson, R.U., et al. Sexual dysfunction in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: improvement after trigger point release and paradoxical relaxation training. J Urol, 2006. 176: 1534.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16952676

116. Trinchieri, A., et al. Prevalence of sexual dysfunction in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Arch Ital Urol Androl, 2007. 79: 67.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17695411

117. Zondervan, K.T., et al. The prevalence of chronic pelvic pain in women in the United Kingdom: a systematic review. Br J Obstet Gynaecol, 1998. 105: 93.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9442169

118. Grace, V., et al. Chronic pelvic pain in women in New Zealand: comparative well-being, comorbidity, and impact on work and other activities. Health Care Women Int, 2006. 27: 585.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16844672

119. Pitts, M.K., et al. Prevalence and correlates of three types of pelvic pain in a nationally representative sample of Australian women. Med J Aust, 2008. 189: 138.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18673099

120. Verit, F.F., et al. The prevalence of sexual dysfunction and associated risk factors in women with chronic pelvic pain: a cross-sectional study. Arch Gynecol Obstet, 2006. 274: 297.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16705463

121. Florido, J., et al. Sexual behavior and findings on laparoscopy or laparotomy in women with severe chronic pelvic pain. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2008. 139: 233.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18403089

122. Ambler, N., et al. Sexual difficulties of chronic pain patients. Clin J Pain, 2001. 17: 138.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11444715

123. Loving, S., et al. Pelvic floor muscle dysfunctions are prevalent in female chronic pelvic pain: A cross-sectional population-based study. Eur J Pain, 2014. 18: 1259.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24700500

124. Chiarioni, G., et al. Biofeedback is superior to electrogalvanic stimulation and massage for treatment of levator ani syndrome. Gastroenterology, 2010. 138: 1321.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20044997

125. Rao, S.S., et al. ANMS-ESNM position paper and consensus guidelines on biofeedback therapy for anorectal disorders. Neurogastroenterol Motil, 2015. 27: 594.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25828100

126. Zermann, D., et al. Chronic prostatitis: a myofascial pain syndrome? Infect Urol, 1999. 12: 84.
https://www.prostatitis.org/myofascial.html
CHRONIC PELVIC PAIN - LIMITED UPDATE MARCH 2020 63

127. Shoskes, D.A., et al. Muscle tenderness in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: the chronic prostatitis cohort study. J Urol, 2008. 179: 556.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18082223

128. Peters, K.M., et al. Prevalence of pelvic floor dysfunction in patients with interstitial cystitis. Urology, 2007. 70: 16.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17656199

129. Reissing, E.D., et al. Pelvic floor muscle functioning in women with vulvar vestibulitis syndrome. J Psychosom Obstet Gynaecol, 2005. 26: 107.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16050536

130. Nickel, J.C., et al. Chronic Prostate Inflammation Predicts Symptom Progression in Patients with Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain. J Urol, 2017. 198: 122.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28089730

131. Nickel , J., et al. Management of men diagnosed with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome who have failed traditional management. Rev Urol, 2007. 9: 63.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17592539

132. Peters, K.M., et al. Childhood symptoms and events in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. Urology, 2009. 73: 258.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19036420

133. Rudick, C.N., et al. O-antigen modulates infection-induced pain states. PLoS One, 2012. 7: e41273.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22899994

134. Richter, B., et al. YKL-40 and mast cells are associated with detrusor fibrosis in patients diagnosed with bladder pain syndrome/ interstitial cystitis according to the 2008 criteria of the European Society for the Study of Interstitial Cystitis. Histopathology, 2010. 57: 371.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20840668

135. Dundore, P.A., et al. Mast cell counts are not useful in the diagnosis of nonulcerative interstitial cystitis. J Urol, 1996. 155: 885.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8583599

136. Peeker, R., et al. Recruitment, distribution and phenotypes of mast cells in interstitial cystitis. J Urol, 2000. 163: 1009.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10688040

137. Anderstrom, C.R., et al. Scanning electron microscopic findings in interstitial cystitis. Br J Urol, 1989. 63: 270.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2702424

138. Johansson, S.L., et al. Clinical features and spectrum of light microscopic changes in interstitial cystitis. J Urol, 1990. 143: 1118.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2342171

139. Logadottir, Y.R., et al. Intravesical nitric oxide production discriminates between classic and nonulcer interstitial cystitis. J Urol, 2004. 171: 1148.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767289

140. Lokeshwar, V.B., et al. Urinary uronate and sulfated glycosaminoglycan levels: markers for interstitial cystitis severity. J Urol, 2005. 174: 344.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947687

141. Parsons, C.L., et al. Epithelial dysfunction in nonbacterial cystitis (interstitial cystitis). J Urol, 1991. 145: 732.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2005689

142. Parsons, C.L., et al. Successful therapy of interstitial cystitis with pentosanpolysulfate. J Urol, 1987. 138: 513.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2442417

143. Sanchez-Freire, V., et al. Acid-sensing channels in human bladder: expression, function and alterations during bladder pain syndrome. J Urol, 2011. 186: 1509.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21855903

144. Hang, L., et al. Cytokine repertoire of epithelial cells lining the human urinary tract. J Urol, 1998. 159: 2185.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9598567

145. Parsons, C.L., et al. Cyto-injury factors in urine: a possible mechanism for the development of interstitial cystitis. J Urol, 2000. 164: 1381.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10992419

146. Chelimsky, G., et al. Autonomic Testing in Women with Chronic Pelvic Pain. J Urol, 2016. 196: 429.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27026035

147. Charrua, A., et al. Can the adrenergic system be implicated in the pathophysiology of bladder pain syndrome/ interstitial cystitis? A clinical and experimental study. Neurourol Urodyn, 2015. 34: 489.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24375689

148. Alagiri, M., et al. Interstitial cystitis: unexplained associations with other chronic disease and pain syndromes. Urology, 1997. 49: 52.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/914600264
CHRONIC PELVIC PAIN - LIMITED UPDATE MARCH 2020

149. Buffington, C.A. Comorbidity of interstitial cystitis with other unexplained clinical conditions. J Urol, 2004. 172: 1242.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371816

150. Erickson, D.R., et al. Nonbladder related symptoms in patients with interstitial cystitis. J Urol, 2001. 166: 557.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11458068

151. Warren, J.W., et al. Antecedent nonbladder syndromes in case-control study of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. Urology, 2009. 73: 52.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11378121

152. Weissman, M., et al. Interstitial Cystitis and Panic Disorder - A Potential Genetic Syndrome. Arch Gen Psych, 2004. 61.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14993115

153. Warren, J.W., et al. Numbers and types of nonbladder syndromes as risk factors for interstitial cystitis/painful bladder syndrome. Urology, 2011. 77: 313.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21295246

154. Peters, K.M., et al. Are ulcerative and nonulcerative interstitial cystitis/painful bladder syndrome 2 distinct diseases? A study of coexisting conditions. Urology, 2011. 78: 301.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21703668

155. Rab, M., et al. Anatomic variability of the ilioinguinal and genitofemoral nerve: implications for the treatment of groin pain. Plast Reconstr Surg, 2001. 108: 1618.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11711938

156. Eklund, A., et al. Chronic pain 5 years after randomized comparison of laparoscopic and Lichtenstein inguinal hernia repair. Br J Surg, 2010. 97: 600.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20186889

157. Nariculam, J., et al. A review of the efficacy of surgical treatment for and pathological changes in patients with chronic scrotal pain. BJU Int, 2007. 99: 1091.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17244279

158. Manikandan, R., et al. Early and late morbidity after vasectomy: a comparison of chronic scrotal pain at 1 and 10 years. BJU Int, 2004. 93: 571.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15008732

159. Leslie, T.A., et al. The incidence of chronic scrotal pain after vasectomy: a prospective audit. BJU Int, 2007. 100: 1330.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17850378

160. Hallen, M., et al. Laparoscopic extraperitoneal inguinal hernia repair versus open mesh repair: long-term followup of a randomized controlled trial. Surgery, 2008. 143: 313.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18291251

161. Grant, A.M., et al. Five-year follow-up of a randomized trial to assess pain and numbness after laparoscopic or open repair of groin hernia. Br J Surg, 2004. 91: 1570.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15515112

162. Parsons, C.L. The role of a leaky epithelium and potassium in the generation of bladder symptoms in interstitial cystitis/overactive bladder, urethral syndrome, prostatitis and gynaecological chronic pelvic pain. BJU Int, 2011. 107: 370.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21176078

163. Parsons, C.L., et al. Intravesical potassium sensitivity in patients with interstitial cystitis and urethral syndrome. Urology, 2001. 57: 428.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11248610

164. Kaur, H., et al. Urethral pain syndrome and its management. Obstet Gynecol Surv, 2007. 62: 348.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17425813

165. Gurel, H., et al. Urethral syndrome and associated risk factors related to obstetrics and gynecology. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1999. 83: 5.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10221602

166. Gornall, J. The trial that launched millions of mesh implant procedures: did money compromise the outcome? BMJ, 2018. 363: k4155.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30305291

167. Gornall, J. How mesh became a four letter word. BMJ, 2018. 363: k4137.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30305315

168. Heneghan, C., et al. Surgical mesh and patient safety. BMJ, 2018. 363: k4231.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30305286

169. Nilsson, C.G. Creating a gold standard surgical procedure: the development and implementation of TVT. Int Urogynecol J, 2015. 26: 467.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25731721

170. Waltregny, D. TVT-O: a new gold standard surgical treatment of female stress urinary incontinence? Eur Urol, CHRONIC PELVIC PAIN - LIMITED UPDATE MARCH 2020 65 2013. 63: 879.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23352654

171. NICE. Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women: management. National Institute for Health and Care Excellence guideline 2019: NG123.
https://www.nice.org.uk/guidance/ng123

172. Hofner, K., et al. [Use of synthetic slings and mesh implants in the treatment of female stress urinary incontinence and prolapse : Statement of the Working Group on Urological Functional Diagnostics and Female Urology of the Academy of the German Society of Urology]. Urologe A, 2020. 59: 65.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31741004

173. Keltie, K., et al. Complications following vaginal mesh procedures for stress urinary incontinence: an 8 year study of 92,246 women. Sci Rep, 2017. 7: 12015.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28931856

174. Wang, C., et al. Synthetic mid-urethral sling complications: Evolution of presenting symptoms over time. Neurourol Urodyn, 2018. 37: 1937.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29464783

175. Vancaillie, T., et al. Pain after vaginal prolapse repair surgery with mesh is a post-surgical neuropathy which needs to be treated - and can possibly be prevented in some cases. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2018.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29577243

176. Mellano, E.M., et al. The Role of Chronic Mesh Infection in Delayed-Onset Vaginal Mesh Complications or Recurrent Urinary Tract Infections: Results From Explanted Mesh Cultures. Female Pelvic Med Reconstr Surg, 2016. 22: 166.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26829350

177. Ubertazzi, E.P., et al. Long-term outcomes of transvaginal mesh (TVM) In patients with pelvic organ prolapse: A 5-year follow-up. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2018. 225: 90.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29680466

178. Mateu Arrom, L., et al. Pelvic Organ Prolapse Repair with Mesh: Mid-Term Efficacy and Complications. Urol Int, 2018: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29874667

179. Cho, M.K., et al. Non-absorbable and partially-absorbable mesh during pelvic organ prolapse repair: A comparison of clinical outcomes. Int J Surg, 2018. 55: 5.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29753954

180. Khatri, G., et al. Diagnostic Evaluation of Chronic Pelvic Pain. Phys Med Rehabil Clin N Am, 2017. 28: 477.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28676360

181. Bendavid, R., et al. A mechanism of mesh-related post-herniorrhaphy neuralgia. Hernia, 2016. 20: 357.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26597872

182. Hahn, L. Treatment of ilioinguinal nerve entrapment - a randomized controlled trial. Acta Obstet Gynecol Scand, 2011. 90: 955.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21615360

183. Antolak, S.J., Jr., et al. Anatomical basis of chronic pelvic pain syndrome: the ischial spine and pudendal nerve entrapment. Med Hypotheses, 2002. 59: 349.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12208168

184. Mahakkanukrauh, P., et al. Anatomical study of the pudendal nerve adjacent to the sacrospinous ligament. Clin Anat, 2005. 18: 200.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15768420

185. Labat, J.J., et al. Diagnostic criteria for pudendal neuralgia by pudendal nerve entrapment (Nantes criteria). Neurourol Urodyn, 2008. 27: 306.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17828787

186. Robert, R., et al. Anatomic basis of chronic perineal pain: role of the pudendal nerve. Surg Radiol Anat, 1998. 20: 93.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9658526

187. Shafik, A. Pudendal canal syndrome as a cause of vulvodynia and its treatment by pudendal nerve decompression. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1998. 80: 215.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9846672

188. Amarenco, G., et al. Electrophysiological analysis of pudendal neuropathy following traction. Muscle Nerve, 2001. 24: 116.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11150974

189. Goldet, R., et al. [Traction on the orthopedic table and pudendal nerve injury. Importance of electrophysiologic examination]. Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot, 1998. 84: 523.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9846326

190. Alevizon, S.J., et al. Sacrospinous colpopexy: management of postoperative pudendal nerve entrapment. Obstet Gynecol, 1996. 88: 713. 66 CHRONIC PELVIC PAIN - LIMITED UPDATE MARCH 2020
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8841264

191. Fisher, H.W., et al. Nerve injury locations during retropubic sling procedures. Int Urogynecol J, 2011. 22: 439.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21060989

192. Moszkowicz, D., et al. Where does pelvic nerve injury occur during rectal surgery for cancer? Colorectal Dis, 2011. 13: 1326.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20718836

193. Ashton-Miller, J.A., et al. Functional anatomy of the female pelvic floor. Ann N Y Acad Sci, 2007. 1101: 266.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416924

194. Amarenco, G., et al. [Perineal neuropathy due to stretching and urinary incontinence. Physiopathology, diagnosis and therapeutic implications]. Ann Urol (Paris), 1990. 24: 463.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2176777

195. Fleming, M., et al. Sexuality and chronic pain. J Sex Educ Ther, 2001. 26: 204.
https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01614576.2001.11074415

196. Chen, X., et al. The effect of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS) on erectile function: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE, 2015. 10: e0141447.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26509575

197. Jacobsen, S.J., et al. Frequency of sexual activity and prostatic health: fact or fairy tale? Urology, 2003. 61: 348.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12597946

198. Tripp, D.A., et al. Prevalence, symptom impact and predictors of chronic prostatitis-like symptoms in Canadian males aged 16-19 years. BJU Int, 2009. 103: 1080.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19007369

199. Pereira, R., et al. Sexual Functioning and Cognitions During Sexual Activity in Men With Genital Pain: A Comparative Study. J Sex Marital Ther, 2016. 42: 602.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26548315

200. Muller, A., et al. Sexual dysfunction in the patient with prostatitis. Curr Opin Urol, 2005. 15: 404.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16205492

201. Smith, K.B., et al. Sexual and relationship functioning in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and their partners. Arch Sex Behav, 2007. 36: 301.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17186130

202. Gunter, J. Chronic pelvic pain: an integrated approach to diagnosis and treatment. Obstet Gynecol Surv, 2003. 58: 615.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12972837

203. Latthe, P., et al. WHO systematic review of prevalence of chronic pelvic pain: a neglected reproductive health morbidity. BMC Public Health, 2006. 6: 177.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16824213

204. Pearce, C., et al. A multidisciplinary approach to self care in chronic pelvic pain. Br J Nurs, 2007. 16: 82.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17353816

205. ter Kuile, M.M., et al. Sexual functioning in women with chronic pelvic pain: the role of anxiety and depression. J Sex Med, 2010. 7: 1901.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19678881

206. Collett, B.J., et al. A comparative study of women with chronic pelvic pain, chronic nonpelvic pain and those with no history of pain attending general practitioners. Br J Obstet Gynaecol, 1998. 105: 87.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9442168

207. McCabe, M.P., et al. Intercorrelations among general arousability, emerging and current sexual desire, and severity of sexual dysfunction in women. Psychol Rep, 1989. 65: 147.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2780925

208. Flor, H., et al. The role of spouse reinforcement, perceived pain, and activity levels of chronic pain patients. J Psychosom Res, 1987. 31: 251.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3585827

209. Paice, J. Sexuality and chronic pain. Am J Nurs, 2003. 103: 87.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12544064

210. Verit, F.F., et al. Validation of the female sexual function index in women with chronic pelvic pain. J Sex Med, 2007. 4: 1635.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17888066

211. Maruta, T., et al. Chronic pain patients and spouses: marital and sexual adjustment. Mayo Clin Proc, 1981. 56: 307.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7230895

212. Hetrick, D.C., et al. Musculoskeletal dysfunction in men with chronic pelvic pain syndrome type III: a casecontrol study. J Urol, 2003. 170: 828.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12913709

213. Clemens, J.Q., et al. Biofeedback, pelvic floor re-education, and bladder training for male chronic pelvic pain CHRONIC PELVIC PAIN - LIMITED UPDATE MARCH 2020 67 syndrome. Urology, 2000. 56: 951.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11113739

214. Ishigooka, M., et al. Similarity of distributions of spinal c-Fos and plasma extravasation after acute chemical irritation of the bladder and the prostate. J Urol, 2000. 164: 1751.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025764

215. Liao, C.H., et al. Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome is associated with Irritable Bowel Syndrome: A Population-based Study. Sci Rep, 2016. 6: 26939.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27225866

216. Zondervan, K.T., et al. Prevalence and incidence of chronic pelvic pain in primary care: evidence from a national general practice database. Br J Obstet Gynaecol, 1999. 106: 1149.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10549959

217. Drossman, D.A., et al. U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. Dig Dis Sci, 1993. 38: 1569.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8359066

218. Prior, A., et al. Gynaecological consultation in patients with the irritable bowel syndrome. Gut, 1989. 30: 996.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2759494

219. Longstreth, G.F., et al. Irritable bowel syndrome in women having diagnostic laparoscopy or hysterectomy. Relation to gynecologic features and outcome. Dig Dis Sci, 1990. 35: 1285.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2145139

220. Sperber, A.D., et al. Development of abdominal pain and IBS following gynecological surgery: a prospective, controlled study. Gastroenterology, 2008. 134: 75.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18166349

221. Monnikes, H. Quality of life in patients with irritable bowel syndrome. J Clin Gastroenterol, 2011. 45 Suppl: S98.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21666428

222. Canavan, C., et al. Review article: the economic impact of the irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther, 2014. 40: 1023.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25199904

223. Morgan, C.J., et al. Ketamine use: a review. Addiction, 2012. 107: 27.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21777321

224. Lorencatto, C., et al. Depression in women with endometriosis with and without chronic pelvic pain. Acta Obstet Gynecol Scand, 2006. 85: 88.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16521687

225. Howard, F.M. Chronic pelvic pain. Obstet Gynecol, 2003. 101: 594.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12636968

226. Fitzgerald, M.P., et al. Beyond the lower urinary tract: the association of urologic and sexual symptoms with common illnesses. Eur Urol, 2007. 52: 407.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382458

227. Davis, S.N., et al. Is a sexual dysfunction domain important for quality of life in men with urological chronic pelvic pain syndrome? Signs «UPOINT» to yes. J Urol, 2013. 189: 146.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23164384

228. Cleeland, C.S. The Brief Pain Inventory User Guide. 2009.
https://www.mdanderson.org/documents/Departments-and-Divisions/Symptom-Research/BPI_UserGuide.pdf

229. Turk, D.C., et al. Core outcome domains for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. Pain, 2003. 106: 337.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14659516

230. Fall, M., et al. Chronic interstitial cystitis: a heterogeneous syndrome. J Urol, 1987. 137: 35.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3795363

231. Warren, J.W., et al. Evidence-based criteria for pain of interstitial cystitis/painful bladder syndrome in women. Urology, 2008. 71: 444.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18342184

232. Rao, S.S., et al. Functional Anorectal Disorders. Gastroenterology, 2016.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27144630

233. Lacy, B.E., et al. Bowel Disorders. Gastroenterology, 2016. 150: 1393.
https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(16)00222-5/abstract

234. McNaughton Collins, M., et al. Quality of life is impaired in men with chronic prostatitis: the Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. J Gen Intern Med, 2001. 16: 656.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11679032

235. Wenninger, K., et al. Sickness impact of chronic nonbacterial prostatitis and its correlates. J Urol, 1996. 155: 965.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8583619

236. Gerlinger, C., et al. Defining a minimal clinically important difference for endometriosis-associated pelvic pain 68 CHRONIC PELVIC PAIN - LIMITED UPDATE MARCH 2020 measured on a visual analog scale: analyses of two placebo-controlled, randomized trials. Health Qual Life Outcomes, 2010. 8: 138.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21106059

237. Litwin, M.S., et al. The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. J Urol, 1999. 162: 369.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10411041

238. Mebust, W., et al., Symptom evaluation, quality of life and sexuality. In: 2nd Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). 1993, Jersey, Channel Islands.

239. Lubeck, D.P., et al. Psychometric validation of the O'leary-Sant interstitial cystitis symptom index in a clinical trial of pentosan polysulfate sodium. Urology, 2001. 57: 62.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11378052

240. Francis, C.Y., et al. The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. Aliment Pharmacol Ther, 1997. 11: 395.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9146781

241. Spiegel, B.M., et al. Characterizing abdominal pain in IBS: guidance for study inclusion criteria, outcome measurement and clinical practice. Aliment Pharmacol Ther, 2010. 32: 1192.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20807217

242. Slieker-ten Hove, M.C., et al. Face validity and reliability of the first digital assessment scheme of pelvic floor muscle function conform the new standardized terminology of the International Continence Society. Neurourol Urodyn, 2009. 28: 295.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19090583

243. Wyndaele, J.J., et al. Reproducibility of digital testing of the pelvic floor muscles in men. Arch Phys Med Rehabil, 1996. 77: 1179.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8931532

244. Davis, S.N., et al. Use of pelvic floor ultrasound to assess pelvic floor muscle function in urological chronic pelvic pain syndrome in men. J Sex Med, 2011. 8: 3173.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21883952

245. Anderson, R.U., et al. Painful myofascial trigger points and pain sites in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. J Urol, 2009. 182: 2753.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19837420

246. Sanses, T.V., et al. The Pelvis and Beyond: Musculoskeletal Tender Points in Women With Chronic Pelvic Pain. Clin J Pain, 2016. 32: 659.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26491938

247. Yang, C.C., et al. Physical Examination for Men and Women With Urologic Chronic Pelvic Pain Syndrome: A MAPP (Multidisciplinary Approach to the Study of Chronic Pelvic Pain) Network Study. Urology, 2018. 116: 23.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29604315

248. Antolak, S.J., Jr., et al. Therapeutic pudendal nerve blocks using corticosteroids cure pelvic pain after failure of sacral neuromodulation. Pain Med, 2009. 10: 186.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19222779

249. Filler, A.G. Diagnosis and treatment of pudendal nerve entrapment syndrome subtypes: imaging, injections, and minimal access surgery. Neurosurg Focus, 2009. 26: E9.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19323602

250. Labat, J.J., et al. [Electrophysiological studies of chronic pelvic and perineal pain]. Prog Urol, 2010. 20: 905.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21056364

251. Lee, J.C., et al. Neurophysiologic testing in chronic pelvic pain syndrome: a pilot study. Urology, 2001. 58: 246.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11489711

252. Lefaucheur, J.P., et al. What is the place of electroneuromyographic studies in the diagnosis and management of pudendal neuralgia related to entrapment syndrome? Neurophysiol Clin, 2007. 37: 223.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17996810

253. Poldrack, R., et al. Scanning the Horizon: challenges and solutions for neuroimaging research. bioRxiv, 2016.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28053326

254. Salomons, T.V., et al. THe "pain matrix" in pain-free individuals. JAMA Neurology, 2016. 73: 755.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27111250

255. Meares, E.M., et al. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. Invest Urol, 1968. 5: 492.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4870505

256. Nickel, J.C. The Pre and Post Massage Test (PPMT): a simple screen for prostatitis. Tech Urol, 1997. 3: 38.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9170224

257. Nickel, J.C., et al. How does the pre-massage and post-massage 2-glass test compare to the Meares-Stamey 4-glass test in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome? J Urol, 2006. 176: 119.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16753385
CHRONIC PELVIC PAIN - LIMITED UPDATE MARCH 2020 69

258. Nickel, J.C., et al. A randomized, placebo controlled, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of rofecoxib in the treatment of chronic nonbacterial prostatitis. J Urol, 2003. 169: 1401.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12629372

259. Manganaro, L., et al. Diffusion tensor imaging and tractography to evaluate sacral nerve root abnormalities in endometriosis-related pain: a pilot study. Eur Radiol, 2014. 24: 95.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23982288

260. Howard, F.M. The role of laparoscopy as a diagnostic tool in chronic pelvic pain. Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2000. 14: 467.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10962637

261. Jacobson, T.Z., et al. Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev, 2009: CD001300.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821276

262. Porpora, M.G., et al. The role of laparoscopy in the management of pelvic pain in women of reproductive age. Fertil Steril, 1997. 68: 765.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9389799

263. Seracchioli, R., et al. Cystoscopy-assisted laparoscopic resection of extramucosal bladder endometriosis. J Endourol, 2002. 16: 663.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12490020

264. Wyndaele, J.J., et al. Cystoscopy and bladder biopsies in patients with bladder pain syndrome carried out following ESSIC guidelines. Scand J Urol Nephrol, 2009. 43: 471.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19707951

265. Elcombe, S., et al. The psychological effects of laparoscopy on women with chronic pelvic pain. Psychol Med, 1997. 27: 1041.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9300510

266. Onwude, J.L., et al. A randomised trial of photographic reinforcement during postoperative counselling after diagnostic laparoscopy for pelvic pain. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2004. 112: 89.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14687747

267. Peters, A.A., et al. A randomized clinical trial to compare two different approaches in women with chronic pelvic pain. Obstet Gynecol, 1991. 77: 740.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1826544

268. Cole, E.E., et al. Are patient symptoms predictive of the diagnostic and/or therapeutic value of hydrodistention? Neurourol Urodyn, 2005. 24: 638.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16208660

269. Lamale, L.M., et al. Symptoms and cystoscopic findings in patients with untreated interstitial cystitis. Urology, 2006. 67: 242.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16442603

270. Ottem, D.P., et al. What is the value of cystoscopy with hydrodistension for interstitial cystitis? Urology, 2005. 66: 494.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16140064

271. Shear, S., et al. Development of glomerulations in younger women with interstitial cystitis. Urology, 2006. 68: 253.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16904429

272. Tamaki, M., et al. Possible mechanisms inducing glomerulations in interstitial cystitis: relationship between endoscopic findings and expression of angiogenic growth factors. J Urol, 2004. 172: 945.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15311005

273. Aihara, K., et al. Hydrodistension under local anesthesia for patients with suspected painful bladder syndrome/ interstitial cystitis: safety, diagnostic potential and therapeutic efficacy. Int J Urol, 2009. 16: 947.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19817916

274. Messing, E., et al. Associations among cystoscopic findings and symptoms and physical examination findings in women enrolled in the Interstitial Cystitis Data Base (ICDB) Study. Urology, 1997. 49: 81.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9146006

275. Waxman, J.A., et al. Cystoscopic findings consistent with interstitial cystitis in normal women undergoing tubal ligation. J Urol, 1998. 160: 1663.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9783927

276. Geurts, N., et al. Bladder pain syndrome: do the different morphological and cystoscopic features correlate? Scand J Urol Nephrol, 2011. 45: 20.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20846081

277. Johansson, S.L., et al. Pathology of interstitial cystitis. Urol Clin North Am, 1994. 21: 55.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8284845

278. Ness, R.B., et al. Effectiveness of inpatient and outpatient treatment strategies for women with pelvic inflammatory disease: results from the Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health (PEACH) 70 CHRONIC PELVIC PAIN - LIMITED UPDATE MARCH 2020 Randomized Trial. Am J Obstet Gynecol, 2002. 186: 929.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12015517

279. Corey, L., et al. Genital herpes simplex virus infections: clinical manifestations, course, and complications. Ann Intern Med, 1983. 98: 958.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6344712

280. Young, H., et al. Screening for treponemal infection by a new enzyme immunoassay. Genitourin Med, 1989. 65: 72.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2666302

281. Culley, L., et al. The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: A critical narrative review. Human Reproduction Update, 2013. 19: 625.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23884896

282. Souza, C.A., et al. Quality of life associated to chronic pelvic pain is independent of endometriosis diagnosis--a cross-sectional survey. Health Qual Life Outcomes, 2011. 9.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21663624

283. Barri, P.N., et al. Endometriosis-associated infertility: surgery and IVF, a comprehensive therapeutic approach. Reprod Biomed Online, 2010. 21: 179.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20541976

284. Fauconnier, A., et al. Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. Fertil Steril, 2002. 78: 719.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12372446

285. Vercellini, P., et al. The effect of surgery for symptomatic endometriosis: the other side of the story. Hum Reprod Update, 2009. 15: 177.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19136455

286. Vercellini, P., et al. Medical treatment for rectovaginal endometriosis: what is the evidence? Hum Reprod, 2009. 24: 2504.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19574277

287. Walters, C., et al. Pelvic girdle pain in pregnancy. Aust J Gen Pract, 2018. 47: 439.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30114872

288. Khan, K.S., et al. MRI versus laparoscopy to diagnose the main causes of chronic pelvic pain in women: a testaccuracy study and economic evaluation. Health Technol Assess, 2018. 22: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30045805

289. Kaminski, P., et al. The usefulness of laparoscopy and hysteroscopy in the diagnostics and treatment of infertility. Neuro Endocrinol Lett, 2006. 27: 813.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17187014

290. Hay-Smith, E.J. Therapeutic ultrasound for postpartum perineal pain and dyspareunia. Cochrane Database Syst Rev, 2000: CD000495.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796210

291. Cappell, J., et al. Clinical profile of persistent genito-pelvic postpartum pain. Midwifery, 2017. 50: 125.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28419979

292. Landau, R., et al. Chronic pain after childbirth. Int J Obstet Anesth, 2013. 22: 133.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23477888

293. Roovers, J.P., et al. A randomised controlled trial comparing abdominal and vaginal prolapse surgery: effects on urogenital function. BJOG, 2004. 111: 50.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14687052

294. Niro, J., et al. [Postoperative pain after transvaginal repair of pelvic organ prolapse with or without mesh]. Gynecol Obstet Fertil, 2010. 38: 648.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21030280

295. Vancaillie, T., et al. Sacral neuromodulation for pelvic pain and pelvic organ dysfunction: A case series. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2018. 58: 102.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29218704

296. Eisenberg, V.H., et al. Ultrasound visualization of sacrocolpopexy polyvinylidene fluoride meshes containing paramagnetic Fe particles compared with polypropylene mesh. Int Urogynecol J, 2018.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30083941

297. Kim, K.Y., et al. Translabial Ultrasound Evaluation of Pelvic Floor Structures and Mesh in the Urology Office and Intraoperative Setting. Urology, 2018. 120: 267.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30031831

298. Sindhwani, N., et al. Short term post-operative morphing of sacrocolpopexy mesh measured by magnetic resonance imaging. J Mech Behav Biomed Mater, 2018. 80: 269.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29455036

299. Zacharakis, D., et al. Pre- and postoperative magnetic resonance imaging (MRI) findings in patients treated with laparoscopic sacrocolpopexy. Is it a safe procedure for all patients? Neurourol Urodyn, 2018. 37: 316. CHRONIC PELVIC PAIN - LIMITED UPDATE MARCH 2020 71
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28481045

300. Ford, A.C., et al. Irritable Bowel Syndrome. N Engl J Med, 2017. 376: 2566.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28657875

301. McGowan, L., et al. How do you explain a pain that can't be seen?: the narratives of women with chronic pelvic pain and their disengagement with the diagnostic cycle. Br J Health Psychol, 2007. 12: 261.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17456285

302. European Association of Urology (EAU). EAU Survey: What do you tell your patients?

303. Kanter, G., et al. Important role of physicians in addressing psychological aspects of interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS): a qualitative analysis. Int Urogynecol J, 2017. 28: 249.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27581769

304. Loving, S., et al. Does evidence support physiotherapy management of adult female chronic pelvic pain? . Scan J Pain, 2012. 3: 70.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29913781

305. Haugstad, G.K., et al. Mensendieck somatocognitive therapy as treatment approach to chronic pelvic pain: results of a randomized controlled intervention study. Am J Obstet Gynecol, 2006. 194: 1303.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16647914

306. Fitzgerald, M.P., et al. Randomized multicenter feasibility trial of myofascial physical therapy for the treatment of urological chronic pelvic pain syndromes. J Urol, 2013. 189: S75.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23234638

307. de las Penas, C., et al. Manual therapies in myofascial trigger point treatment: a systematic review. J Bodyw Mov Ther, 2005. 9: 27.
https://www.somasimple.com/pdf_files/myofascial.pdf

308. Tough, E.A., et al. Acupuncture and dry needling in the management of myofascial trigger point pain: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Eur J Pain, 2009. 13: 3.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18395479

309. Oyama, I.A., et al. Modified Thiele massage as therapeutic intervention for female patients with interstitial cystitis and high-tone pelvic floor dysfunction. Urology, 2004. 64: 862.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15533464

310. Langford, C.F., et al. Levator ani trigger point injections: An underutilized treatment for chronic pelvic pain. Neurourol Urodyn, 2007. 26: 59.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17195176

311. FitzGerald, M.P., et al. Randomized multicenter clinical trial of myofascial physical therapy in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome and pelvic floor tenderness. J Urol, 2012. 187: 2113.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22503015

312. Kellog-Spadt, S., et al., Role of the female urologist/urogynecologist. In: Women's sexual function and dysfunction: Study, diagnosis and treatment. 2006, Taylor and Francis: London.

313. Webster, D.C., et al. Use and effectiveness of physical self-care strategies for interstitial cystitis. Nurse Pract, 1994. 19: 55.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7529390

314. Hayes, R.D., et al. What can prevalence studies tell us about female sexual difficulty and dysfunction? J Sex Med, 2006. 3: 589.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16839314

315. Berghmans, B. Physiotherapy for pelvic pain and female sexual dysfunction: an untapped resource. Int Urogynecol J, 2018. 29: 631.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29318334

316. Fuentes-Marquez, P., et al. Trigger Points, Pressure Pain Hyperalgesia, and Mechanosensitivity of Neural Tissue in Women with Chronic Pelvic Pain. Pain Med, 2019. 20: 5.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29025041

317. Ghaderi, F., et al. Pelvic floor rehabilitation in the treatment of women with dyspareunia: a randomized controlled clinical trial. Int Urogynecol J, 2019.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31286158

318. Rowe, E., et al. A prospective, randomized, placebo controlled, double-blind study of pelvic electromagnetic therapy for the treatment of chronic pelvic pain syndrome with 1 year of followup. J Urol, 2005. 173: 2044.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15879822

319. Kastner, C., et al. Cooled transurethral microwave thermotherapy for intractable chronic prostatitis--results of a pilot study after 1 year. Urology, 2004. 64: 1149.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15596188

320. Montorsi, F., et al. Is there a role for transrectal microwave hyperthermia of the prostate in the treatment of abacterial prostatitis and prostatodynia? Prostate, 1993. 22: 139.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/845605272
CHRONIC PELVIC PAIN - LIMITED UPDATE MARCH 2020

321. Zimmermann, R., et al. Extracorporeal shock wave therapy for the treatment of chronic pelvic pain syndrome in males: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Eur Urol, 2009. 56: 418.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19372000

322. Zeng, X.Y., et al. Extracorporeal shock wave treatment for non-inflammatory chronic pelvic pain syndrome: A prospective, randomized and sham-controlled study. Chin Med J, 2012. 125: 114.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22340476

323. Vahdatpour B, et al. Efficacy of extracorporeal shock wave therapy for the treatment of chronic pelvic pain syndrome: A randomized, controlled trial. ISRN Urology, 2013. 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24000311

324. Moayednia, A., et al. Long-term effect of extracorporeal shock wave therapy on the treatment of chronic pelvic pain syndrome due to non bacterial prostatitis. J Res Med Sci, 2014. 19: 293.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25097599

325. Franco, J.V., et al. Non-pharmacological interventions for treating chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Cochrane Database Syst Rev, 2018. 1: CD012551.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29372565

326. Lee, S.H., et al. Electroacupuncture relieves pain in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: three-arm randomized trial. Urology, 2009. 73: 1036.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19394499

327. Sahin, S., et al. Acupuncture relieves symptoms in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A randomized, sham-controlled trial. Prostate Cancer and Prostatic Diseases, 2015. 18: 249.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25939517

328. Qin, Z., et al. Acupuncture for Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome: A Randomized, Sham Acupuncture Controlled Trial. J Urol, 2018. 200: 815.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29733836

329. Chang, S.C., et al. The efficacy of acupuncture in managing patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A systemic review and meta-analysis. Neurourol Urodyn, 2016. 6: 6.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26741647

330. Qin, Z., et al. Systematic review of acupuncture for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Medicine (United States), 2016. 95 e3095 .
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26986148

331. Nickel, J.C., et al. Sexual function is a determinant of poor quality of life for women with treatment refractory interstitial cystitis. J Urol, 2007. 177: 1832.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17437831

332. Williams, A.C., et al. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 11: CD007407.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23152245

333. Cheong, Y.C., et al. Non-surgical interventions for the management of chronic pelvic pain. Cochrane Database Syst Rev, 2014. 3: CD008797.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24595586

334. Champaneria, R., et al. Psychological therapies for chronic pelvic pain: Systematic review of randomized controlled trials. Acta Obstet Gynecol Scand, 2012. 91: 281.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22050516

335. Ariza-Mateos, M.J., et al. Effects of a Patient-Centered Graded Exposure Intervention Added to Manual Therapy for Women With Chronic Pelvic Pain: A Randomized Controlled Trial. Arch Phys Med Rehabil, 2019. 100: 9.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30312595

336. Brunahl, C.A., et al. Combined Cognitive-Behavioural and Physiotherapeutic Therapy for Patients with Chronic Pelvic Pain Syndrome (COMBI-CPPS): study protocol for a controlled feasibility trial. Trials, 2018. 19: 20.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29316946

337. Meissner, K., et al. Psychotherapy With Somatosensory Stimulation for Endometriosis-Associated Pain: A Randomized Controlled Trial with 24-month follow-up. Obstetrical and Gynecological Survey, 2017. 73: 163.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27741200

338. Mira, T.A.A., et al. Systematic review and meta-analysis of complementary treatments for women with symptomatic endometriosis. Int J Gynaecol Obstet, 2018. 143: 2.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29944729

339. Farquhar, C.M., et al. A randomized controlled trial of medroxyprogesterone acetate and psychotherapy for the treatment of pelvic congestion. Br J Obstet Gynaecol, 1989. 96: 1153.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2531611

340. Poleshuck, E.L., et al. Randomized controlled trial of interpersonal psychotherapy versus enhanced treatment as usual for women with co-occurring depression and pelvic pain. J Psychsom Res, 2014. 77: 264.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25280823
CHRONIC PELVIC PAIN - LIMITED UPDATE MARCH 2020 73

341. Kanter, G., et al. Mindfulness-based stress reduction as a novel treatment for interstitial cystitis/bladder pain syndrome: a randomized controlled trial. Int Urogynecol J, 2016. 26: 26.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27116196

342. Daniels, J.P., et al. Chronic pelvic pain in women. BMJ, 2010. 341: c4834.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20923840

343. Rosenbaum, T.Y. How well is the multidisciplinary model working? J Sex Med, 2011. 8: 2957.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22032406

344. Macea, D.D., et al. The efficacy of Web-based cognitive behavioral interventions for chronic pain: a systematic review and meta-analysis. J Pain, 2010. 11: 917.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20650691

345. Shoskes, D.A., et al. Phenotypically directed multimodal therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective study using UPOINT. Urology, 2010. 75: 1249.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20363491

346. Nickel, J.C., et al. Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with tamsulosin: a randomized double blind trial. J Urol, 2004. 171: 1594.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15017228

347. Zhao, W.P., et al. Celecoxib reduces symptoms in men with difficult chronic pelvic pain syndrome (Category IIIA). Braz J Med Biol Res, 2009. 42: 963.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19787151

348. Bates, S.M., et al. A prospective, randomized, double-blind trial to evaluate the role of a short reducing course of oral corticosteroid therapy in the treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. BJU Int, 2007. 99: 355.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17313424

349. Cheah, P.Y., et al. Terazosin therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, placebo controlled trial. J Urol, 2003. 169: 592.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12544314

350. Gul, O., et al. Use of terazosine in patients with chronic pelvic pain syndrome and evaluation by prostatitis symptom score index. Int Urol Nephrol, 2001. 32: 433.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11583367

351. Mehik, A., et al. Alfuzosin treatment for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot study. Urology, 2003. 62: 425.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12946740

352. Evliyaoglu, Y., et al. Lower urinary tract symptoms, pain and quality of life assessment in chronic non-bacterial prostatitis patients treated with alpha-blocking agent doxazosin; versus placebo. Int Urol Nephrol, 2002. 34: 351.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12899226

353. Tugcu, V., et al. A placebo-controlled comparison of the efficiency of triple- and monotherapy in category III B chronic pelvic pain syndrome (CPPS). Eur Urol, 2007. 51: 1113.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17084960

354. Chen, Y., et al. Effects of a 6-month course of tamsulosin for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a multicenter, randomized trial. World J Urol, 2011. 29: 381.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20336302

355. Nickel, J.C., et al. A randomized placebo-controlled multicentre study to evaluate the safety and efficacy of finasteride for male chronic pelvic pain syndrome (category IIIA chronic nonbacterial prostatitis). BJU Int, 2004. 93: 991.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15142149

356. Nickel, J.C., et al. Silodosin for men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: results of a phase II multicenter, double-blind, placebo controlled study. J Urol, 2011. 186: 125.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21571345

357. Cohen, J.M., et al. Therapeutic intervention for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS): A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE, 2012. 7 (8) (no pagination).
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22870266

358. Anothaisintawee, T., et al. Management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a systematic review and network meta-analysis. JAMA, 2011. 305: 78.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21205969

359. Nickel, J.C., et al. Alfuzosin and symptoms of chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome. N Engl J Med, 2008. 359: 2663.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19092152

360. Nickel, J.C., et al. Predictors of patient response to antibiotic therapy for the chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective multicenter clinical trial. J Urol, 2001. 165: 1539.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1134291374
CHRONIC PELVIC PAIN - LIMITED UPDATE MARCH 2020

361. Lee, J.C., et al. Prostate biopsy culture findings of men with chronic pelvic pain syndrome do not differ from those of healthy controls. J Urol, 2003. 169: 584.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12544312

362. Alexander, R.B., et al. Ciprofloxacin or tamsulosin in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, double-blind trial. Ann Intern Med, 2004. 141: 581.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15492337

363. Nickel, J.C., et al. Levofloxacin for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in men: a randomized placebo-controlled multicenter trial. Urology, 2003. 62: 614.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14550427

364. Zhou, Z., et al. Detection of nanobacteria infection in type III prostatitis. Urology, 2008. 71: 1091.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18538692

365. Thakkinstian, A., et al. alpha-blockers, antibiotics and anti-inflammatories have a role in the management of chronic prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome. BJU Int, 2012. 110: 1014.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22471591

366. Leskinen, M., et al. Effects of finasteride in patients with inflammatory chronic pelvic pain syndrome: a doubleblind, placebo-controlled, pilot study. Urology, 1999. 53: 502.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10096374

367. Kaplan, S.A., et al. A prospective, 1-year trial using saw palmetto versus finasteride in the treatment of category III prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome. J Urol, 2004. 171: 284.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665895

368. Nickel, J.C., et al. Failure of a monotherapy strategy for difficult chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. J Urol, 2004. 172: 551.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247727

369. Nickel, J.C., et al. Dutasteride reduces prostatitis symptoms compared with placebo in men enrolled in the REDUCE study. J Urol, 2011. 186: 1313.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21849186

370. Wagenlehner, F.M., et al. A pollen extract (Cernilton) in patients with inflammatory chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome: a multicentre, randomised, prospective, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Eur Urol, 2009. 56: 544.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19524353

371. Cai, T., et al. Pollen extract in association with vitamins provides early pain relief in patients affected by chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Experimental and Therapeutic Medicine, 2014. 8: 1032.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25187793

372. Cai, T., et al. The role of flower pollen extract in managing patients affected by chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a comprehensive analysis of all published clinical trials. BMC Urol, 2017. 17: 32.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28431537

373. Shoskes, D.A., et al. Quercetin in men with category III chronic prostatitis: a preliminary prospective, doubleblind, placebo-controlled trial. Urology, 1999. 54: 960.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10604689

374. Aboumarzouk, O.M., et al. Pregabalin for chronic prostatitis. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 8: CD009063.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895982

375. Pontari, M.A., et al. Pregabalin for the treatment of men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized controlled trial. Arch Intern Med, 2010. 170: 1586.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20876412

376. Nickel, J.C., et al. Pentosan polysulfate sodium therapy for men with chronic pelvic pain syndrome: a multicenter, randomized, placebo controlled study. J Urol, 2005. 173: 1252.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758763

377. Gottsch, H.P., et al. A pilot study of botulinum toxin A for male chronic pelvic pain syndrome. Scand J Urol Nephrol, 2011. 45: 72.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21062115

378. Falahatkar, S., et al. Transurethral intraprostatic injection of botulinum neurotoxin type A for the treatment of chronic prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome: Results of a prospective pilot double-blind and randomized placebo-controlled study. BJU Int, 2015. 116: 641.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25307409

379. Goldmeier, D., et al. Treatment of category III A prostatitis with zafirlukast: a randomized controlled feasibility study. Int J STD AIDS, 2005. 16: 196.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15829018

380. Nickel, J.C., et al. Preliminary assessment of safety and efficacy in proof-of-concept, randomized clinical trial of tanezumab for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Urology, 2012. 80: 1105.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23010344
CHRONIC PELVIC PAIN - LIMITED UPDATE MARCH 2020 75

381. McNaughton, C.O., et al. Allopurinol for chronic prostatitis. Cochrane Database Syst Rev, 2002: CD001041.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12519549

382. Ziaee, A.M., et al. Effect of allopurinol in chronic nonbacterial prostatitis: a double blind randomized clinical trial. Int Braz J Urol, 2006. 32: 181.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16650295

383. Theoharides, T.C. Hydroxyzine in the treatment of interstitial cystitis. Urol Clin North Am, 1994. 21: 113.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8284834

384. Seshadri, P., et al. Cimetidine in the treatment of interstitial cystitis. Urology, 1994. 44: 614.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7941209

385. Sant, G.R., et al. A pilot clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis. J Urol, 2003. 170: 810.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12913705

386. Hanno, P.M., et al. Use of amitriptyline in the treatment of interstitial cystitis. J Urol, 1989. 141: 846.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2926877

387. Foster, H.E., Jr., et al. Effect of amitriptyline on symptoms in treatment naive patients with interstitial cystitis/ painful bladder syndrome. J Urol, 2010. 183: 1853.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20303115

388. Hwang, P., et al. Efficacy of pentosan polysulfate in the treatment of interstitial cystitis: a meta-analysis. Urology, 1997. 50: 39.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9218016

389. Mulholland, S.G., et al. Pentosan polysulfate sodium for therapy of interstitial cystitis. A double-blind placebocontrolled clinical study. Urology, 1990. 35: 552.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1693797

390. Fritjofsson, A., et al. Treatment of ulcer and nonulcer interstitial cystitis with sodium pentosanpolysulfate: a multicenter trial. J Urol, 1987. 138: 508.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2442416

391. van Ophoven, A., et al. Safety and efficacy of concurrent application of oral pentosan polysulfate and subcutaneous low-dose heparin for patients with interstitial cystitis. Urology, 2005. 66: 707.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16230121

392. Nickel, J.C., et al. Pentosan polysulfate sodium for treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: insights from a randomized, double-blind, placebo controlled study. J Urol, 2015. 193: 857.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25245489

393. Oravisto, K.J., et al. Treatment of interstitial cystitis with immunosuppression and chloroquine derivatives. Eur Urol, 1976. 2: 82.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/971677

394. Forsell, T., et al. Cyclosporine in severe interstitial cystitis. J Urol, 1996. 155: 1591.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8627830

395. Moran, P.A., et al. Oral methotrexate in the management of refractory interstitial cystitis. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 1999. 39: 468.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10687766

396. Barua, J.M., et al. A systematic review and meta-analysis on the efficacy of intravesical therapy for bladder pain syndrome/interstitial cystitis. Int Urogynecol J, 2016. 27: 1137.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26590137

397. Asklin, B., et al. Intravesical lidocaine in severe interstitial cystitis. Case report. Scand J Urol Nephrol, 1989. 23: 311.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2595329

398. Giannakopoulos, X., et al. Chronic interstitial cystitis. Successful treatment with intravesical idocaine. Arch Ital Urol Nefrol Androl, 1992. 64: 337.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1462157

399. Henry, R., et al. Absorption of alkalized intravesical lidocaine in normal and inflamed bladders: a simple method for improving bladder anesthesia. J Urol, 2001. 165: 1900.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11371877

400. Parsons, C.L. Successful downregulation of bladder sensory nerves with combination of heparin and alkalinized lidocaine in patients with interstitial cystitis. Urology, 2005. 65: 45.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15667861

401. Nickel, J.C., et al. Intravesical alkalinized lidocaine (PSD597) offers sustained relief from symptoms of interstitial cystitis and painful bladder syndrome. BJU Int, 2009. 103: 910.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19021619

402. Cervigni, M., et al. A randomized, open-label, multicenter study of the efficacy and safety of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate versus dimethyl sulfoxide in women with bladder pain syndrome/ interstitial cystitis. Neurourol Urodyn, 2017. 36: 1178. 76 CHRONIC PELVIC PAIN - LIMITED UPDATE MARCH 2020
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27654012

403. Pyo, J.S., et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Intravesical Hyaluronic Acid and Hyaluronic Acid/Chondroitin Sulfate Instillation for Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome. Cell Physiol Biochem, 2016. 39: 1618.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27627755

404. Parsons, C.L., et al. Treatment of interstitial cystitis with intravesical heparin. Br J Urol, 1994. 73: 504.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8012771

405. Kuo, H.C. Urodynamic results of intravesical heparin therapy for women with frequency urgency syndrome and interstitial cystitis. J Formos Med Assoc, 2001. 100: 309.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11432309

406. Baykal, K., et al. Intravesical heparin and peripheral neuromodulation on interstitial cystitis. Urol Int, 2005. 74: 361.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15897705

407. Thilagarajah, R., et al. Oral cimetidine gives effective symptom relief in painful bladder disease: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled trial. BJU Int, 2001. 87: 207.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11167643

408. Kelly, J.D., et al. Clinical response to an oral prostaglandin analogue in patients with interstitial cystitis. Eur Urol, 1998. 34: 53.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9676414

409. Korting, G.E., et al. A randomized double-blind trial of oral L-arginine for treatment of interstitial cystitis. J Urol, 1999. 161: 558.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9915448

410. Smith, S.D., et al. Improvement in interstitial cystitis symptom scores during treatment with oral L-arginine. J Urol, 1997. 158: 703.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9258064

411. Wheeler, M.A., et al. Effect of long-term oral L-arginine on the nitric oxide synthase pathway in the urine from patients with interstitial cystitis. J Urol, 1997. 158: 2045.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9366309

412. Lundberg, J.O., et al. Elevated nitric oxide in the urinary bladder in infectious and noninfectious cystitis. Urology, 1996. 48: 700.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911512

413. Cartledge, J.J., et al. A randomized double-blind placebo-controlled crossover trial of the efficacy of L-arginine in the treatment of interstitial cystitis. BJU Int, 2000. 85: 421.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10691818

414. Ehren, I., et al. Effects of L-arginine treatment on symptoms and bladder nitric oxide levels in patients with interstitial cystitis. Urology, 1998. 52: 1026.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9836549

415. Barbalias, G.A., et al. Interstitial cystitis: bladder training with intravesical oxybutynin. J Urol, 2000. 163: 1818.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799190

416. van Ophoven, A., et al. The dual serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor duloxetine for the treatment of interstitial cystitis: results of an observational study. J Urol, 2007. 177: 552.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17222632

417. Sauvan, M., et al. [Medical treatment for the management of painful endometriosis without infertility: CNGOFHAS Endometriosis Guidelines]. Gynecol Obstet Fertil Senol, 2018. 46: 267.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29510966

418. Kamanli, A., et al. Comparison of lidocaine injection, botulinum toxin injection, and dry needling to trigger points in myofascial pain syndrome. Rheumatol Int, 2005. 25: 604.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15372199

419. Ho, K.Y., et al. Botulinum toxin A for myofascial trigger point injection: a qualitative systematic review. Eur J Pain, 2007. 11: 519.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17071119

420. Abbott, J.A., et al. Botulinum toxin type A for chronic pain and pelvic floor spasm in women: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol, 2006. 108: 915.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17012454

421. Zermann, D., et al. Perisphincteric injection of botulinum toxin type A. A treatment option for patients with chronic prostatic pain? Eur Urol, 2000. 38: 393.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025376

422. Jarvis, S.K., et al. Pilot study of botulinum toxin type A in the treatment of chronic pelvic pain associated with spasm of the levator ani muscles. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2004. 44: 46.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15089868

423. Rao, S.S., et al. Clinical trial: effects of botulinum toxin on Levator ani syndrome--a double-blind, placeboCHRONIC PELVIC PAIN - LIMITED UPDATE MARCH 2020 77 controlled study. Aliment Pharmacol Ther, 2009. 29: 985.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19222415

424. Eckardt, V.F., et al. Treatment of proctalgia fugax with salbutamol inhalation. Am J Gastroenterol, 1996. 91: 686. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8677929

425. Atkin, G.K., et al. Patient characteristics and treatment outcome in functional anorectal pain. Dis Colon Rectum, 2011. 54: 870. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21654255

426. Chey W.D., Effects of 26 weeks of linaclotide treatment on adequate relief and IBS severity in patients with irritable bowel syndrome with constipation. Gastroenterol, 2012. 142. https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(12)63175-8/abstract

427. de Vries, M., et al. Tetrahydrocannabinol Does Not Reduce Pain in Patients With Chronic Abdominal Pain in a Phase 2 Placebo-controlled Study. Clin Gastroenterol Hepatol, 2017. 15: 1079. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27720917

428. Stones, R.W., et al. Interventions for treating chronic pelvic pain in women. Cochrane Database Syst Rev, 2000: CD000387. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11034686

429. Remy, C., et al. State of the art of paracetamol in acute pain therapy. Curr Opin Anaesthesiol, 2006. 19: 562. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16960492

430. Moore, R.A., et al. Overview review: Comparative efficacy of oral ibuprofen and paracetamol (acetaminophen) across acute and chronic pain conditions. Eur J Pain, 2015. 19: 1213. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25530283

431. Marjoribanks, J., et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev, 2010: CD001751. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091521

432. Allen, C., et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev, 2009: CD004753. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19370608

433. NICE, NCG 173. Neuropathic pain. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in nonspecialist settings. 2013. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25577930

434. Baldessarini, R., Drugs and the treatment of psychiatric disorders. In: Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. Bunton L.L., Hilal-Dandan R., Knollmann B.C. eds. 1985, New York.

435. Saarto, T., et al. Antidepressants for neuropathic pain. Cochrane Database Syst Rev, 2007: CD005454. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17943857

436. Lunn, M.P., et al. Duloxetine for treating painful neuropathy or chronic pain. Cochrane Database Syst Rev, 2009: CD007115. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821395

437. Engel, C.C., Jr., et al. A randomized, double-blind crossover trial of sertraline in women with chronic pelvic pain. J Psychosom Res, 1998. 44: 203. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9532549

438. England, P.H., Report of the review of the evidence for dependence on, and withdrawal from, prescribed medicines. 2019. https://www.gov.uk/government/publications/prescribed-medicines-review-report

439. Wiffen, P.J., et al. Carbamazepine for acute and chronic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2011: CD005451. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21249671

440. Moore, R.A., et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2011: CD007938. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21412914

441. Sator-Katzenschlager, S.M., et al. Chronic pelvic pain treated with gabapentin and amitriptyline: a randomized controlled pilot study. Wien Klin Wochenschr, 2005. 117: 761. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16416358

442. Lewis, S.C., et al. Gabapentin for the Management of Chronic Pelvic Pain in Women (GaPP1): A Pilot Randomised Controlled Trial. PLoS ONE [Electronic Resource], 2016. 11. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27070434

443. Moore, R.A., et al. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2009: CD007076. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19588419

444. Noble, M., et al. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. Cochrane Database Syst Rev, 2010: CD006605. 78 CHRONIC PELVIC PAIN - LIMITED UPDATE MARCH 2020 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091598

445. Faculty of Pain Medicine, P., Opioids Aware: A resource for patients and healthcare professionals to support prescribing of opioid 2015. https://www.rcoa.ac.uk/faculty-of-pain-medicine/opioids-aware

446. Sandhu, H., et al. What interventions are effective to taper opioids in patients with chronic pain? BMJ, 2018. 362: k2990. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30262590

447. Mucke, M., et al. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2018. 3: CD012182. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29513392

448. Stockings, E., et al. Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. Pain, 2018. 159: 1932. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29847469

449. Baranowski, A., et al., Urogenital Pain in Clinical Practice. 2008, New York.

450. Li, C.B., et al. The efficacy and safety of the ganglion impar block in chronic intractable pelvic and/or perineal pain: A systematic review and meta-analysis. Int J Clin Exp Med, 2016. 9: 15746. https://www.researchgate.net/publication/308138251_The_efficacy_and_safety_of_the_ganglion_impar_block_in_chronic_intractable_pelvic_andor_perineal_pain_A_systematic_review_and_meta-analysis

451. Eker, H.E., et al. Management of neuropathic pain with methylprednisolone at the site of nerve injury. Pain Med, 2012. 13: 443. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22313580

452. Labat, J.J., et al. Adding corticosteroids to the pudendal nerve block for pudendal neuralgia: a randomised, double-blind, controlled trial. BJOG, 2017. 124: 251. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27465823

453. Bolandard, F., et al. Nerve stimulator guided pudendal nerve blocks. Can J Anaesth, 2005. 52: 773; author reply 773. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16103396

454. Kim, S.H., et al. Nerve-stimulator-guided pudendal nerve block by pararectal approach. Colorectal Dis, 2012. 14: 611. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21752174

455. Kovacs, P., et al. New, simple, ultrasound-guided infiltration of the pudendal nerve: ultrasonographic technique. Dis Colon Rectum, 2001. 44: 1381. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11584221

456. Naja, M.Z., et al. Nerve-stimulator-guided repeated pudendal nerve block for treatment of pudendal neuralgia. Eur J Anaesthesiol, 2006. 23: 442. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16573866

457. Peng, P.W., et al. Ultrasound-guided interventional procedures for patients with chronic pelvic pain - a description of techniques and review of literature. Pain Physician, 2008. 11: 215. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18354713

458. Rigaud, J., et al. [Somatic nerve block in the management of chronic pelvic and perineal pain]. Prog Urol, 2010. 20: 1072.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21056387

459. Romanzi, L. Techniques of pudendal nerve block. J Sex Med, 2010. 7: 1716.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20537059

460. Thoumas, D., et al. Pudendal neuralgia: CT-guided pudendal nerve block technique. Abdom Imaging, 1999. 24: 309.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10227901

461. Rhame, E.E., et al. Successful treatment of refractory pudendal neuralgia with pulsed radiofrequency. Pain Physician, 2009. 12: 633.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19461829

462. Fang, H., et al. Clinical effect and safety of pulsed radiofrequency treatment for pudendal neuralgia: a prospective, randomized controlled clinical trial. J Pain Res, 2018. 11: 2367.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30410389

463. Fariello, J.Y., et al. Sacral neuromodulation stimulation for IC/PBS, chronic pelvic pain, and sexual dysfunction. Int Urogynecol J, 2010. 21: 1553.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20972541

464. Cottrell, A.M., et al. Benefits and Harms of Electrical Neuromodulation for Chronic Pelvic Pain: A Systematic Review. Eur Urol Focus, 2019.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31636030

465. Tutolo, M., et al. Efficacy and Safety of Sacral and Percutaneous Tibial Neuromodulation in Non-neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction and Chronic Pelvic Pain: A Systematic Review of the Literature. Eur Urol, 2018. 73: 406. CHRONIC PELVIC PAIN - LIMITED UPDATE MARCH 2020 79
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29336927

466. Smith, C.P., et al. Botulinum toxin a has antinociceptive effects in treating interstitial cystitis. Urology, 2004. 64: 871.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15533466

467. Kuo, H.C., et al. Comparison of intravesical botulinum toxin type A injections plus hydrodistention with hydrodistention alone for the treatment of refractory interstitial cystitis/painful bladder syndrome. BJU Int, 2009. 104: 657.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19338543

468. Pinto, R., et al. Trigonal injection of botulinum toxin A in patients with refractory bladder pain syndrome/ interstitial cystitis. Eur Urol, 2010. 58: 360.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20227820

469. Kuo, Y.C., et al. Adverse Events of Intravesical Onabotulinum Toxin A Injection between Patients with Overactive Bladder and Interstitial Cystitis-Different Mechanisms of Action of Botox on Bladder Dysfunction? Toxins, 2016. 8.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26999201

470. Akiyama, Y., et al. Botulinum toxin type A injection for refractory interstitial cystitis: A randomized comparative study and predictors of treatment response. Int J Urol, 2015. 22: 835.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26041274

471. Kuo, H.C., et al. Intravesical botulinum toxin-A injections reduce bladder pain of interstitial cystitis/bladder pain syndrome refractory to conventional treatment - A prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled clinical trial. Neurourol Urodyn, 2015. 24: 24.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25914337

472. Lee, C.L., et al. Long-term efficacy and safety of repeated intravescial onabotulinumtoxinA injections plus hydrodistention in the treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. Toxins, 2015. 7: 4283.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26506388

473. Pinto, R., et al. Persistent therapeutic effect of repeated injections of onabotulinum toxin A in refractory bladder pain syndrome/ interstitial cystitis. J Urol, 2013. 189: 548.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23253961

474. Pinto, R.A., et al. Intratrigonal OnabotulinumtoxinA Improves Bladder Symptoms and Quality of Life in Patients with Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis: A Pilot, Single Center, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial. J Urol, 2018. 199: 998.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29031769

475. Hanno, P.M., et al. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: AUA guideline amendment. J Urol, 2015. 193: 1545.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25623737

476. Kerr, W.S., Jr. Interstitial cystitis: treatment by transurethral resection. J Urol, 1971. 105: 664.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4397018

477. Peeker, R., et al. Complete transurethral resection of ulcers in classic interstitial cystitis. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2000. 11: 290.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11052564

478. Rofeim, O., et al. Use of the neodymium: YAG laser for interstitial cystitis: a prospective study. J Urol, 2001. 166: 134.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11435840

479. Freiha, F.S., et al. The surgical treatment of intractable interstitial cystitis. J Urol, 1980. 123: 632.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7420547

480. Kim, H.J., et al. Efficacy and safety of augmentation ileocystoplasty combined with supratrigonal cystectomy for the treatment of refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis with Hunner's lesion. Int J Urol, 2014. 21 Suppl 1: 69.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24807503

481. Shirley, S.W., et al. Experiences with colocystoplasties, cecocystoplasties and ileocystoplasties in urologic surgery: 40 patients. J Urol, 1978. 120: 165.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/671623

482. von Garrelts, B. Interstitial cystitis: thirteen patients treated operatively with intestinal bladder substitutes. Acta Chir Scand, 1966. 132: 436.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5972716

483. Webster, G.D., et al. The management of chronic interstitial cystitis by substitution cystoplasty. J Urol, 1989. 141: 287.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2913346

484. Volkmer, B.G., et al. Cystectomy and orthotopic ileal neobladder: the impact on female sexuality. J Urol, 2004. 172: 2353.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1553826680
CHRONIC PELVIC PAIN - LIMITED UPDATE MARCH 2020

485. Shaikh, A., et al. Pregnancy after augmentation cystoplasty. J Pak Med Assoc, 2006. 56: 465.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17144396

486. Nurse, D.E., et al. The problems of substitution cystoplasty. Br J Urol, 1988. 61: 423.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3395801

487. Peeker, R., et al. The treatment of interstitial cystitis with supratrigonal cystectomy and ileocystoplasty: difference in outcome between classic and nonulcer disease. J Urol, 1998. 159: 1479.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9554337

488. Rossberger, J., et al. Long-term results of reconstructive surgery in patients with bladder pain syndrome/ interstitial cystitis: subtyping is imperative. Urology, 2007. 70: 638.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17991529

489. Linn, J.F., et al. Treatment of interstitial cystitis: comparison of subtrigonal and supratrigonal cystectomy combined with orthotopic bladder substitution. J Urol, 1998. 159: 774.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9474146

490. Elzawahri, A., et al. Urinary conduit formation using a retubularized bowel from continent urinary diversion or intestinal augmentations: ii. Does it have a role in patients with interstitial cystitis? J Urol, 2004. 171: 1559.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15017220

491. Zhao, Y., et al. Circumcision plus antibiotic, anti-inflammatory, and alpha-blocker therapy for the treatment for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective, randomized, multicenter trial. World J Urol, 2015. 33: 617.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24980414

492. Oomen, R.J.A., et al. Prospective double-blind preoperative pain clinic screening before microsurgical denervation of the spermatic cord in patients with testicular pain syndrome. Pain, 2014. 155: 1720.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24861586

493. Chaudhari, R., et al. Microsurgical Denervation of Spermatic Cord for Chronic Idiopathic Orchialgia: Long-Term Results from an Institutional Experience. World J Mens Health, 2019. 37: 78.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30209898

494. Menconi, C., et al. Persistent anal and pelvic floor pain after PPH and STARR: surgical management of the fixed scar staple line. Int J Colorectal Dis, 2016. 31: 41.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26248794

495. Molegraaf, M.J., et al. Twelve-year outcomes of laparoscopic adhesiolysis in patients with chronic abdominal pain: A randomized clinical trial. Surgery, 2017. 161: 415.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27866713

496. Yoon, S.M., et al. Treatment of female urethral syndrome refractory to antibiotics. Yonsei Med J, 2002. 43: 644.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12402379

497. Costantini, E., et al. Treatment of urethral syndrome: a prospective randomized study with Nd:YAG laser. Urol Int, 2006. 76: 134.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16493214

498. Ploteau, S., et al. [Minimal and mild endometriosis: Impact of the laparoscopic surgery on pelvic pain and fertility. CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines]. Gynecol Obstet Fertil Senol, 2018. 46: 273.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29510965

499. de Paula Andres, M., et al. The current management of deep endometriosis: a systematic review. Minerva Ginecol, 2017. 69: 587.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28545293

500. Bautrant, E., et al. [Modern algorithm for treating pudendal neuralgia: 212 cases and 104 decompressions]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2003. 32: 705.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15067894

501. Possover, M., et al. Laparoscopic neurolysis of the sacral plexus and the sciatic nerve for extensive endometriosis of the pelvic wall. Minim Invasive Neurosurg, 2007. 50: 33.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17546541

502. Robert, R., et al. Decompression and transposition of the pudendal nerve in pudendal neuralgia: a randomized controlled trial and long-term evaluation. Eur Urol, 2005. 47: 403.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15716208

503. Robert, R., et al. [Pudendal nerve surgery in the management of chronic pelvic and perineal pain]. Prog Urol, 2010. 20: 1084.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21056388

504. Duckett, J., et al. Mesh removal after vaginal surgery: what happens in the UK? Int Urogynecol J, 2017. 28: 989.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27924372

505. Lee, D., et al. Transvaginal mesh kits--how «serious» are the complications and are they reversible? Urology, 2013. 81: 43.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23200966
CHRONIC PELVIC PAIN - LIMITED UPDATE MARCH 2020 81

506. Shah, K., et al. Surgical management of lower urinary mesh perforation after mid-urethral polypropylene mesh sling: mesh excision, urinary tract reconstruction and concomitant pubovaginal sling with autologous rectus fascia. Int Urogynecol J, 2013. 24: 2111.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23824269

507. Ramart, P., et al. The Risk of Recurrent Urinary Incontinence Requiring Surgery After Suburethral Sling Removal for Mesh Complications. Urology, 2017. 106: 203.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28476681

508. Jong, K., et al. Is pain relief after vaginal mesh and/or sling removal durable long term? Int Urogynecol J, 2018. 29: 859.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28695345

509. Hansen, B.L., et al. Long-term follow-up of treatment for synthetic mesh complications. Female Pelvic Med Reconstr Surg, 2014. 20: 126.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24763152

510. Ridgeway, B., et al. Early experience with mesh excision for adverse outcomes after transvaginal mesh placement using prolapse kits. Am J Obstet Gynecol, 2008. 199: 703 e1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18845292

511. Gyang, A.N., et al. Managing chronic pelvic pain following reconstructive pelvic surgery with transvaginal mesh. Int Urogynecol J, 2014. 25: 313.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24217793

512. Ferreira, M., et al. [Pelvic floor muscle training programmes: a systematic review]. Acta Med Port, 2011. 24: 309.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22011604

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К КЛИНИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

1. Guyatt, G.H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336: 924.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948

2. Guyatt, G.H., et al. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? BMJ, 2008. 336: 995.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456631

3. RENAL TRANSPLANTATION - TEXT UPDATE 2019 35 3. Phillips B, et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. 1998.
https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidencemarch-2009/

4. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336: 1049.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467413

5. Lennerling, A., et al. Living organ donation practices in Europe - results from an online survey. Transpl Int, 2013. 26: 145.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23198985

6. Antcliffe, D., et al. A meta-analysis of mini-open versus standard open and laparoscopic living donor nephrectomy. Transpl Int, 2009. 22: 463.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19175543

7. Greco, F., et al. Laparoscopic living-donor nephrectomy: analysis of the existing literature. Eur Urol, 2010. 58: 498.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19175543

8. Wilson, C.H., et al. Laparoscopic versus open nephrectomy for live kidney donors. Cochrane Database Syst Rev, 2011: CD006124.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22071829

9. Yuan, H., et al. The safety and efficacy of laparoscopic donor nephrectomy for renal transplantation: an updated meta-analysis. Transplant Proc, 2013. 45: 65.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23375276

10. Serrano, O.K., et al. Evolution of Living Donor Nephrectomy at a Single Center: Long-Term Outcomes with 4 Different Techniques in Greater Than 4000 Donors over 50 Years. Transplantation, 2016. 100: 1299.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27136265

11. Breda, A., et al. Mini-laparoscopic live donor nephrectomy with the use of 3-mm instruments and laparoscope. World J Urol, 2015. 33: 707.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25182807

12. Elmaraezy, A., et al. Should hand-assisted retroperitoneoscopic nephrectomy replace the standard laparoscopic technique for living donor nephrectomy? A meta-analysis. Int J Surg, 2017. 40: 83.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28216391

13. Giacomoni, A., et al. Robotic nephrectomy for living donation: surgical technique and literature systematic review. Am J Surg, 2016. 211: 1135.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26499052

14. Lentine, K.L., et al. Perioperative Complications After Living Kidney Donation: A National Study. Am J Transplant, 2016. 16: 1848.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26700551

15. Autorino, R., et al. Laparoendoscopic single-site (LESS) vs laparoscopic living-donor nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. BJU Int, 2015. 115: 206.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24588876

16. Gupta, A., et al. Laparoendoscopic single-site donor nephrectomy (LESS-DN) versus standard laparoscopic donor nephrectomy [Systematic Review]. Cochrane Database Syst Rev, 2016. 6: 6.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27230690

17. Alcaraz, A., et al. Feasibility of transvaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery-assisted living donor nephrectomy: is kidney vaginal delivery the approach of the future? Eur Urol, 2011. 59: 1019.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21458151

18. Liu, N., et al. Maximizing the donor pool: left versus right laparoscopic live donor nephrectomy-- systematic review and meta-analysis. Int Urol Nephrol, 2014. 46: 1511.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24595603

19. Khalil, A., et al. Trends and outcomes in right vs. left living donor nephrectomy: An analysis of the OPTN/UNOS database of donor and recipient outcomes - should we be doing more right-sided nephrectomies? Clin Transplant, 2016. 30: 145.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26589133

20. Hsi, R.S., et al. Analysis of techniques to secure the renal hilum during laparoscopic donor nephrectomy: review of the FDA database. Urology, 2009. 74: 142.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19406458

21. Hsi, R.S., et al. Mechanisms of hemostatic failure during laparoscopic nephrectomy: review of Food and Drug Administration database. Urology, 2007. 70: 888.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1791969536
RENAL TRANSPLANTATION - TEXT UPDATE 2019

22. Ponsky, L., et al. The Hem-o-lok clip is safe for laparoscopic nephrectomy: a multi-institutional review. Urology, 2008. 71: 593.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18295866

23. Allen, M.B., et al. Donor hemodynamics as a predictor of outcomes after kidney transplantation from donors after cardiac death. Am J Transplant, 2016. 16: 181.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26361242

24. Heylen, L., et al. The duration of asystolic ischemia determines the risk of graft failure after circulatory-dead donor kidney transplantation: A Eurotransplant cohort study. Am J Transplant, 2018. 18: 881.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28980391

25. Osband, A.J., et al. Extraction Time of Kidneys from Deceased Donors and Impact on Outcomes. Am J Transplant, 2016. 16: 700.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26414911

26. Redfield, R.R., et al. Predictors and outcomes of delayed graft function after living-donor kidney transplantation. Transpl Int, 2016. 29: 81.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26432507

27. Irish, W.D., et al. A risk prediction model for delayed graft function in the current era of deceased donor renal transplantation. Am J Transplant, 2010. 10: 2279.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20883559

28. de Boer, J., et al. Eurotransplant randomized multicenter kidney graft preservation study comparing HTK with UW and Euro-Collins. Transpl Int, 1999. 12: 447.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10654357

29. Parsons, R.F., et al. Preservation solutions for static cold storage of abdominal allografts: which is best? Curr Opin Organ Transplant, 2014. 19: 100.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24553501

30. Tillou, X., et al. Comparison of UW and Celsior: long-term results in kidney transplantation. Ann Transplant, 2013. 18: 146.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23792514

31. Barnett, D., et al. Machine perfusion systems and cold static storage of kidneys from deceased donors. NICE Guidelines. Technology appraisal guidance 2009.
https://www.nice.org.uk/guidance/ta165

32. Kay, M.D., et al. Comparison of preservation solutions in an experimental model of organ cooling in kidney transplantation. Br J Surg, 2009. 96: 1215.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19787767

33. Bond, M., et al. The effectiveness and cost-effectiveness of methods of storing donated kidneys from deceased donors: a systematic review and economic model. Health Technol Assess, 2009. 13: iii.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19674537

34. Lledo-Garcia, E., et al. Spanish consensus document for acceptance and rejection of kidneys from expanded criteria donors. Clin Transplant, 2014. 28: 1155.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25109314

35. Johnston, T.D., et al. Sensitivity of expanded-criteria donor kidneys to cold ischaemia time. Clin Transplant, 2004. 18 Suppl 12: 28.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15217404

36. Summers, D.M., et al. Analysis of factors that affect outcome after transplantation of kidneys donated after cardiac death in the UK: a cohort study. Lancet, 2010. 376: 1303.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20727576

37. Aubert, O., et al. Long term outcomes of transplantation using kidneys from expanded criteria donors: prospective, population based cohort study. BMJ, 2015. 351: h3557.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26232393

38. Kayler, L.K., et al. Impact of cold ischemia time on graft survival among ECD transplant recipients: a paired kidney analysis. Am J Transplant, 2011. 11: 2647.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21906257

39. Chatauret, N., et al. Preservation strategies to reduce ischemic injury in kidney transplantation: pharmacological and genetic approaches. Curr Opin Organ Transplant, 2011. 16: 180.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21415820

40. Jochmans, I., et al. Past, Present, and Future of Dynamic Kidney and Liver Preservation and Resuscitation. Am J Transplant, 2016. 16: 2545.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26946212
RENAL TRANSPLANTATION - TEXT UPDATE 2019 37

41. O'Callaghan, J.M., et al. Systematic review and meta-analysis of hypothermic machine perfusion versus static cold storage of kidney allografts on transplant outcomes. Br J Surg, 2013. 100: 991.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23754643

42. Martinez Arcos, L., et al. Functional Results of Renal Preservation in Hypothermic Pulsatile Machine Perfusion Versus Cold Preservation: Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. Transplant Proc, 2018. 50: 24.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29407316

43. Jochmans, I., et al. Machine perfusion versus cold storage for the preservation of kidneys donated after cardiac death: a multicenter, randomized, controlled trial. Ann Surg, 2010. 252: 756.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21037431

44. Reznik, O.N., et al. Machine perfusion as a tool to select kidneys recovered from uncontrolled donors after cardiac death. Transplant Proc, 2008. 40: 1023.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18555105

45. Jochmans, I., et al. Hypothermic machine perfusion of kidneys retrieved from standard and high-risk donors. Transpl Int, 2015. 28: 665.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25630347

46. Treckmann, J., et al. Machine perfusion versus cold storage for preservation of kidneys from expanded criteria donors after brain death. Transpl Int, 2011. 24: 548.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21332580

47. Gill, J., et al. Pulsatile perfusion reduces the risk of delayed graft function in deceased donor kidney transplants, irrespective of donor type and cold ischemic time. Transplantation, 2014. 97: 668.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24637865

48. Matsuno, N., et al. Machine perfusion preservation for kidney grafts with a high creatinine from uncontrolled donation after cardiac death. Transplant Proc, 2010. 42: 155.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20172304

49. Jochmans, I., et al. Graft quality assessment in kidney transplantation: not an exact science yet! Curr Opin Organ Transplant, 2011. 16: 174.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21383549

50. Thuillier, R., et al. Benefits of active oxygenation during hypothermic machine perfusion of kidneys in a preclinical model of deceased after cardiac death donors. J Surg Res, 2013. 184: 1174.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23731682

51. Hosgood, S.A., et al. Normothermic machine perfusion of the kidney: better conditioning and repair? Transpl Int, 2015. 28: 657.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24629095

52. Reddy, S.P., et al. Normothermic perfusion: a mini-review. Transplantation, 2009. 87: 631.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19295304

53. Reznik, O., et al. Kidney from uncontrolled donors after cardiac death with one hour warm ischemic time: resuscitation by extracorporal normothermic abdominal perfusion "in situ" by leukocytes-free oxygenated blood. Clin Transplant, 2011. 25: 511.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20973824

54. Hosgood, S.A., et al. Ex vivo normothermic perfusion for quality assessment of marginal donor kidney transplants. Br J Surg, 2015. 102: 1433.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26313559

55. Hoyer, D.P., et al. Subnormothermic machine perfusion for preservation of porcine kidneys in a donation after circulatory death model. Transpl Int, 2014. 27: 1097.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24963744

56. Naesens, M. Zero-Time Renal Transplant Biopsies: A Comprehensive Review. Transplantation, 2016. 100: 1425.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26599490

57. Kasiske, B.L., et al. The role of procurement biopsies in acceptance decisions for kidneys retrieved for transplant. Clin J Am Soc Nephrol, 2014. 9: 562.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24558053

58. Marrero, W.J., et al. Predictors of Deceased Donor Kidney Discard in the United States. Transplantation, 2016.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27163541

59. Sung, R.S., et al. Determinants of discard of expanded criteria donor kidneys: impact of biopsy and machine perfusion. Am J Transplant, 2008. 8: 783.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18294347

60. Wang, C.J., et al. The Donor Kidney Biopsy and Its Implications in Predicting Graft Outcomes: A Systematic Review. Am J Transplant, 2015. 15: 1903.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25772854

61. 38 RENAL TRANSPLANTATION - TEXT UPDATE 2019 61. Hopfer, H., et al. Assessment of donor biopsies. Curr Opin Organ Transplant, 2013. 18: 306.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23492644

62. Gaber, L.W., et al. Glomerulosclerosis as a determinant of posttransplant function of older donor renal allografts. Transplantation, 1995. 60: 334.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7652761

63. Solez, K., et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. Am J Transplant, 2008. 8: 753.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18294345

64. De Vusser, K., et al. The predictive value of kidney allograft baseline biopsies for long-term graft survival. J Am Soc Nephrol, 2013. 24: 1913.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23949799

65. Anglicheau, D., et al. A simple clinico-histopathological composite scoring system is highly predictive of graft outcomes in marginal donors. Am J Transplant, 2008. 8: 2325.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18785957

66. Balaz, P., et al. Identification of expanded-criteria donor kidney grafts at lower risk of delayed graft function. Transplantation, 2013. 96: 633.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23912171

67. Lopes, J.A., et al. Evaluation of pre-implantation kidney biopsies: comparison of Banff criteria to a morphometric approach. Kidney Int, 2005. 67: 1595.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15780116

68. Munivenkatappa, R.B., et al. The Maryland aggregate pathology index: a deceased donor kidney biopsy scoring system for predicting graft failure. Am J Transplant, 2008. 8: 2316.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18801024

69. Liapis, H., et al. Banff Histopathological Consensus Criteria for Preimplantation Kidney Biopsies. Am J Transplant, 2016.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27333454

70. Haas, M. Donor kidney biopsies: pathology matters, and so does the pathologist. Kidney Int, 2014. 85: 1016.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24786876

71. Azancot, M.A., et al. The reproducibility and predictive value on outcome of renal biopsies from expanded criteria donors. Kidney Int, 2014. 85: 1161.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24284518

72. Peters, B., et al. Sixteen Gauge biopsy needles are better and safer than 18 Gauge in native and transplant kidney biopsies. Acta Radiol, 2017. 58: 240.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27055922

73. Haas, M., et al. Arteriosclerosis in kidneys from healthy live donors: comparison of wedge and needle core perioperative biopsies. Arch Pathol Lab Med, 2008. 132: 37.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18181671

74. Mazzucco, G., et al. The reliability of pre-transplant donor renal biopsies (PTDB) in predicting the kidney state. A comparative single-centre study on 154 untransplanted kidneys. Nephrol Dial Transplant, 2010. 25: 3401.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20356979

75. Wang, H.J., et al. On the influence of sample size on the prognostic accuracy and reproducibility of renal transplant biopsy. Nephrol Dial Transplant, 1998. 13: 165.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9481734

76. Yushkov, Y., et al. Optimized technique in needle biopsy protocol shown to be of greater sensitivity and accuracy compared to wedge biopsy. Transplant Proc, 2010. 42: 2493.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20832530

77. Muruve, N.A., et al. Are wedge biopsies of cadaveric kidneys obtained at procurement reliable? Transplantation, 2000. 69: 2384.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10868645

78. Randhawa, P. Role of donor kidney biopsies in renal transplantation. Transplantation, 2001. 71: 1361.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11391219

79. Bago-Horvath, Z., et al. The cutting (w)edge--comparative evaluation of renal baseline biopsies obtained by two different methods. Nephrol Dial Transplant, 2012. 27: 3241.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22492825

80. Jankovic, Z. Anaesthesia for living-donor renal transplant. Curr Anaesth Criti Care, 2008. 19: 175.
https://www.researchgate.net/publication/270283251_Jankovic_Z_Anaesthesia_for_living-donor_renal_transplant_Curr_Anaesth_Crit_Care_2008_19_3_175-80 RENAL TRANSPLANTATION - TEXT UPDATE 2019 39

81. Karmarkar, S., et al. Kidney Transplantation. Anaesthesia And Intensive Care Medicine 2009. 10.5.
https://www.anaesthesiajournal.co.uk/article/S1472-0299(12)00070-7/abstract

82. Abramowicz, D., et al. European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. Nephrol Dial Transplant, 2015. 30: 1790.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25007790

83. Van Loo, A.A., et al. Pretransplantation hemodialysis strategy influences early renal graft function. J Am Soc Nephrol, 1998. 9: 473.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9513911

84. Task Force for Preoperative Cardiac Risk, A., et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. Eur Heart J, 2009. 30: 2769.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24126879

85. Douketis, J.D., et al. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest, 2012. 141.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22315266

86. Benahmed, A., et al. Ticlopidine and clopidogrel, sometimes combined with aspirin, only minimally increase the surgical risk in renal transplantation: A case-control study. Nephrol Dial Transplant, 2014. 29: 463.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24275542

87. Osman, Y., et al. Necessity of Routine Postoperative Heparinization in Non-Risky Live-Donor Renal Transplantation: Results of a Prospective Randomized Trial. Urology, 2007. 69: 647.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17445644

88. Orlando, G., et al. One-shot versus multidose perioperative antibiotic prophylaxis after kidney transplantation: a randomized, controlled clinical trial. Surgery, 2015. 157: 104.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25304836

89. Choi, S.U., et al. Clinical significance of prophylactic antibiotics in renal transplantation. Transplant Proc, 2013. 45: 1392.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23726580

90. O'Malley, C.M., et al. A randomized, double-blind comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% NaCl during renal transplantation. Anesth Analg, 2005. 100: 1518.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15845718

91. Othman, M.M., et al. The impact of timing of maximal crystalloid hydration on early graft function during kidney transplantation. Anesth Analg, 2010. 110: 1440.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20418304

92. Dalton, R.S., et al. Physiologic impact of low-dose dopamine on renal function in the early post renal transplant period. Transplantation, 2005. 79: 1561.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15940046

93. Ciapetti, M., et al. Low-dose dopamine in kidney transplantation. Transplant Proc, 2009. 41: 4165.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20005360

94. Hanif, F., et al. Outcome of renal transplantation with and without intra-operative diuretics. Int J Surg, 2011. 9: 460.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21600319

95. Valeriani, G., et al. Bench surgery in right kidney transplantation. Transplant Proc, 2010. 42: 1120.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20534239

96. Wagenaar, S., et al. Minimally Invasive, Laparoscopic, and Robotic-assisted Techniques Versus Open Techniques for Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review. Eur Urol, 2017. 72: 205.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28262412

97. McCulloch, P., et al. IDEAL framework for surgical innovation 1: the idea and development stages. BMJ, 2013. 346: f3012.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23778427

98. Breda, A., et al. Robot-assisted Kidney Transplantation: The European Experience [Figure presented]. Eur Urol, 2018. 73: 273.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28916408

99. Chedid, M.F., et al. Living donor kidney transplantation using laparoscopically procured multiple renal artery kidneys and right kidneys. J Am Coll Surg, 2013. 217: 144.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23791283

100. Kaminska, D., et al. The influence of warm ischemia elimination on kidney injury during transplantation - clinical and molecular study. Sci Rep, 2016. 6: 36118.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27808277

101. 40 RENAL TRANSPLANTATION - TEXT UPDATE 2019 101. Phelan, P.J., et al. Left versus right deceased donor renal allograft outcome. Transpl Int, 2009. 22: 1159.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19891044

102. Ozdemir-van Brunschot, D.M., et al. Is the Reluctance for the Implantation of Right Donor Kidneys Justified? World J Surg, 2016. 40: 471.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26319261

103. Vacher-Coponat, H., et al. Inferior early posttransplant outcomes for recipients of right versus left deceased donor kidneys: an ANZDATA registry analysis. Am J Transplant, 2013. 13: 399.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23167971

104. Khalil, A., et al. Trends and outcomes in right vs. left living donor nephrectomy: an analysis of the OPTN/UNOS database of donor and recipient outcomes--should we be doing more right-sided nephrectomies? Clin Transplant, 2016. 30: 145.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26589133

105. Hsu, J.W., et al. Increased early graft failure in right-sided living donor nephrectomy. Transplantation, 2011. 91: 108.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21441855

106. Wang, K., et al. Right Versus Left Laparoscopic Living-Donor Nephrectomy: A Meta-Analysis. Exp Clin Transplant, 2015. 13: 214.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26086831

107. Ciudin, A., et al. Transposition of iliac vessels in implantation of right living donor kidneys. Transplant Proc, 2012. 44: 2945.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23195003

108. Feng, J.Y., et al. Renal vein lengthening using gonadal vein reduces surgical difficulty in living-donor kidney transplantation. World J Surg, 2012. 36: 468.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21882021

109. Nghiem, D.D. Use of spiral vein graft in living donor renal transplantation. Clin Transplant, 2008. 22: 719.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18673376

110. Matheus, W.E., et al. Kidney transplant anastomosis: internal or external iliac artery? Urol J, 2009. 6: 260.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20027554

111. El-Sherbiny, M., et al. The use of the inferior epigastric artery for accessory lower polar artery revascularization in live donor renal transplantation. Int Urol Nephrol, 2008. 40: 283.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17721826

112. Firmin, L.C., et al. The use of explanted internal iliac artery grafts in renal transplants with multiple arteries. Transplantation, 2010. 89: 766.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20308866

113. Oertl, A.J., et al. Saphenous vein interposition as a salvage technique for complex vascular situations during renal transplantation. Transplant Proc, 2007. 39: 140.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17275492

114. Tozzi, M., et al. Treatment of aortoiliac occlusive or dilatative disease concomitant with kidney transplantation: how and when? Int J Surg, 2013. 11 Suppl 1: S115.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24380542

115. Franchin, M., et al. ePTFE suture is an effective tool for vascular anastomosis in kidney transplantation. Ital J Vasc Endovasc Surg, 2015. 22: 61.
https://www.researchgate.net/publication/285219004_ePTFE_suture_is_an_effective_tool_for_

116. vascular_anastomosis_in_kidney_transplantation 116. Izquierdo, L., et al. Third and fourth kidney transplant: still a reasonable option. Transplant Proc, 2010. 42: 2498.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20832531

117. Blanco, M., et al. Third kidney transplantation: a permanent medical-surgical challenge. Transplant Proc, 2009. 41: 2366.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19715921

118. Nourbala, M.H., et al. Our experience with third renal transplantation: results, surgical techniques and complications. Int J Urol, 2007. 14: 1057.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18036037

119. Musquera, M., et al. Orthotopic kidney transplantation: an alternative surgical technique in selected patients. Eur Urol, 2010. 58: 927.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888120
RENAL TRANSPLANTATION - TEXT UPDATE 2019 41

120. Heylen, L., et al. The Impact of Anastomosis Time During Kidney Transplantation on Graft Loss: A Eurotransplant Cohort Study. Am J Transplant, 2017. 17: 724.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27593738

121. Weissenbacher, A., et al. The faster the better: anastomosis time influences patient survival after deceased donor kidney transplantation. Transpl Int, 2015. 28: 535.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25557890

122. Basu, A., et al. Adult dual kidney transplantation. Curr Opin Organ Transplant, 2007. 12: 379.
https://journals.lww.com/co-transplantation/Abstract/2007/08000/Adult_dual_kidney_

123. transplantation.10.aspx 123. Haider, H.H., et al. Dual kidney transplantation using midline extraperitoneal approach: description of a technique. Transplant Proc, 2007. 39: 1118.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17524907

124. Ekser, B., et al. Technical aspects of unilateral dual kidney transplantation from expanded criteria donors: experience of 100 patients. Am J Transplant, 2010. 10: 2000.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20636454

125. Nghiem, D.D. Simultaneous double adult kidney transplantation using single arterial and venous anastomoses. Urology, 2006. 67: 1076.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16581114

126. Veroux, P., et al. Two-as-one monolateral dual kidney transplantation. Urology, 2011. 77: 227.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20399490

127. Salehipour, M., et al. En-bloc Transplantation: an Eligible Technique for Unilateral Dual Kidney Transplantation. Int J Organ Transplant Med, 2012. 3: 111.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25013633

128. Rigotti, P., et al. A single-center experience with 200 dual kidney transplantations. Clin Transplant, 2014. 28: 1433.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25297945

129. Al-Shraideh, Y., et al. Single vs dual (en bloc) kidney transplants from donors </= 5 years of age: A single center experience. World J Transplant, 2016. 6: 239.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27011923

130. Alberts, V.P., et al. Ureterovesical anastomotic techniques for kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. Transpl Int, 2014. 27: 593.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24606191

131. Slagt, I.K., et al. A randomized controlled trial comparing intravesical to extravesical ureteroneocystostomy in living donor kidney transplantation recipients. Kidney Int, 2014. 85: 471.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24284515

132. Timsit, M.O., et al. Should routine pyeloureterostomy be advocated in adult kidney transplantation? A prospective study of 283 recipients. J Urol, 2010. 184: 2043.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20850818

133. Suttle, T., et al. Comparison of urologic complications between ureteroneocystostomy and ureteroureterostomy in renal transplant: A meta-analysis. Exp and Clin Transplant, 2016. 14: 276.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26925612

134. Dadkhah, F., et al. Modified ureteroneocystostomy in kidney transplantation to facilitate endoscopic management of subsequent urological complications. Int Urol Nephrol, 2010. 42: 285.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19760513

135. Kehinde, E.O., et al. Complications associated with using nonabsorbable sutures for ureteroneocystostomy in renal transplant operations. Transplant Proc, 2000. 32: 1917.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11119999

136. Wilson, C.H., et al. Routine intraoperative ureteric stenting for kidney transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev, 2013: CD004925.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23771708

137. Tavakoli, A., et al. Impact of stents on urological complications and health care expenditure in renal transplant recipients: results of a prospective, randomized clinical trial. J Urol, 2007. 177: 2260.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17509336

138. Patel, P., et al. Prophylactic Ureteric Stents in Renal Transplant Recipients: A Multicenter Randomized Controlled Trial of Early Versus Late Removal. Am J Transplant, 2017. 17: 2129.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28188678

139. Heidari, M., et al. Transplantation of kidneys with duplicated ureters. Scand J Urol Nephrol, 2010. 44: 337.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2065349242
RENAL TRANSPLANTATION - TEXT UPDATE 2019

140. Alberts, V.P., et al. Duplicated ureters and renal transplantation: a case-control study and review of the literature. Transplant Proc, 2013. 45: 3239.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24182792

141. Surange, R.S., et al. Kidney transplantation into an ileal conduit: a single center experience of 59 cases. J Urol, 2003. 170: 1727.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532763

142. Kortram, K., et al. Perioperative Events and Complications in Minimally Invasive Live Donor Nephrectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Transplantation, 2016.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27428715

143. Segev, D.L., et al. Perioperative mortality and long-term survival following live kidney donation. JAMA, 2010. 303: 959.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20215610

144. Chu, K.H., et al. Long-term outcomes of living kidney donors: a single centre experience of 29 years. Nephrology (Carlton), 2012. 17: 85.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21919999

145. Fehrman-Ekholm, I., et al. Post-nephrectomy development of renal function in living kidney donors: a cross-sectional retrospective study. Nephrol Dial Transplant, 2011. 26: 2377.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21459783

146. Li, S.S., et al. A meta-analysis of renal outcomes in living kidney donors. [Review]. Medicine, 2016. 95.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27310964

147. Thiel, G.T., et al. Investigating kidney donation as a risk factor for hypertension and microalbuminuria: findings from the Swiss prospective follow-up of living kidney donors. BMJ Open, 2016. 6: 22.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27006347

148. Ibrahim, H.N., et al. Long-term consequences of kidney donation. N Engl J Med, 2009. 360: 459.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27006347

149. Li, S.S., et al. A meta-analysis of renal outcomes in living kidney donors. Medicine (Baltimore), 2016. 95: e3847.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27310964

150. Matas, A.J., et al. Causes and timing of end-stage renal disease after living kidney donation. Am J Transplant, 2018. 18: 1140.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29369517

151. Locke, J.E., et al. Obesity increases the risk of end-stage renal disease among living kidney donors. Kidney Int, 2017. 91: 699.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28041626

152. Gross, C.R., et al. Health-related quality of life in kidney donors from the last five decades: results from the RELIVE study. Am J Transplant, 2013. 13: 2924.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24011252

153. Maggiore, U., et al. Long-term risks of kidney living donation: Review and position paper by the ERA-EDTA DESCARTES working group. Nephrol Dial Transplant, 2017. 32: 216.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28186535

154. Lorenz, E.C., et al. The impact of urinary tract infections in renal transplant recipients. Kidney Int, 2010. 78: 719.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20877371

155. Ariza-Heredia, E.J., et al. Urinary tract infections in kidney transplant recipients: role of gender, urologic abnormalities, and antimicrobial prophylaxis. Ann Transplant, 2013. 18: 195.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23792521

156. Chang, C.Y., et al. Urological manifestations of BK polyomavirus in renal transplant recipients. Can J Urol, 2005. 12: 2829.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16274519

157. Hwang, J.K., et al. Comparative analysis of ABO-incompatible living donor kidney transplantation with ABO-compatible grafts: a single-center experience in Korea. Transplant Proc, 2013. 45: 2931.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24157006

158. Habicht, A., et al. Increase of infectious complications in ABO-incompatible kidney transplant recipients--a single centre experience. Nephrol Dial Transplant, 2011. 26: 4124.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21622990

159. Sorto, R., et al. Risk factors for urinary tract infections during the first year after kidney transplantation. Transplant Proc, 2010. 42: 280.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20172330

160. RENAL TRANSPLANTATION - TEXT UPDATE 2019 43 160. Thrasher, J.B., et al. Extravesical versus Leadbetter-Politano ureteroneocystostomy: a comparison of urological complications in 320 renal transplants. J Urol, 1990. 144: 1105.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2231880

161. Mangus, R.S., et al. Stented versus nonstented extravesical ureteroneocystostomy in renal transplantation: a metaanalysis. Am J Transplant, 2004. 4: 1889.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15476491

162. Wilson, C.H., et al. Routine intraoperative ureteric stenting for kidney transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev, 2005: CD004925.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16235385

163. Osman, Y., et al. Routine insertion of ureteral stent in live-donor renal transplantation: is it worthwhile? Urology, 2005. 65: 867.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15882713

164. Georgiev, P., et al. Routine stenting reduces urologic complications as compared with stenting "on demand" in adult kidney transplantation. Urology, 2007. 70: 893.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17919691

165. Akoh, J.A., et al. Effect of ureteric stents on urological infection and graft function following renal transplantation. World J Transplant, 2013. 3: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24175202

166. Fayek, S.A., et al. Ureteral stents are associated with reduced risk of ureteral complications after kidney transplantation: a large single center experience. Transplantation, 2012. 93: 304.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22179401

167. Dimitroulis, D., et al. Vascular complications in renal transplantation: a single-center experience in 1367 renal transplantations and review of the literature. Transplant Proc, 2009. 41: 1609.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19545690

168. Pawlicki, J., et al. Risk factors for early hemorrhagic and thrombotic complications after kidney transplantation. Transplant Proc, 2011. 43: 3013.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21996213

169. Rouviere, O., et al. Acute thrombosis of renal transplant artery: graft salvage by means of intraarterial fibrinolysis. Transplantation, 2002. 73: 403.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11884937

170. Domagala, P., et al. Complications of transplantation of kidneys from expanded-criteria donors. Transplant Proc, 2009. 41: 2970.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19857652

171. Ammi, M., et al. Evaluation of the Vascular Surgical Complications of Renal Transplantation. Ann Vasc Surg, 2016. 33: 23.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26995525

172. Giustacchini, P., et al. Renal vein thrombosis after renal transplantation: an important cause of graft loss. Transplant Proc, 2002. 34: 2126.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12270338

173. Wuthrich, R.P. Factor V Leiden mutation: potential thrombogenic role in renal vein, dialysis graft and transplant vascular thrombosis. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2001. 10: 409.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11342806

174. Parajuli, S., et al. Hypercoagulability in Kidney Transplant Recipients. Transplantation, 2016. 100: 719.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26413991

175. Granata, A., et al. Renal transplant vascular complications: the role of Doppler ultrasound. J Ultrasound, 2015. 18: 101.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26191097

176. Hogan, J.L., et al. Late-onset renal vein thrombosis: A case report and review of the literature. Int J Surg Case Rep, 2015. 6C: 73.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25528029

177. Musso, D., et al. Symptomatic Venous Thromboembolism and Major Bleeding After Renal Transplantation: Should We Use Pharmacologic Thromboprophylaxis? Transplant Proc, 2016. 48: 2773.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27788816

178. Hurst, F.P., et al. Incidence, predictors and outcomes of transplant renal artery stenosis after kidney transplantation: analysis of USRDS. Am J Nephrol, 2009. 30: 459.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19776559

179. Willicombe, M., et al. Postanastomotic transplant renal artery stenosis: association with de novo class II donor-specific antibodies. Am J Transplant, 2014. 14: 133.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2435487344
RENAL TRANSPLANTATION - TEXT UPDATE 2019

180. Ghazanfar, A., et al. Management of transplant renal artery stenosis and its impact on long-term allograft survival: a single-centre experience. Nephrol Dial Transplant, 2011. 26: 336.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20601365

181. Seratnahaei, A., et al. Management of transplant renal artery stenosis. Angiology, 2011. 62: 219.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20682611

182. Rountas, C., et al. Imaging modalities for renal artery stenosis in suspected renovascular hypertension: prospective intraindividual comparison of color Doppler US, CT angiography, GD-enhanced MR angiography, and digital substraction angiography. Ren Fail, 2007. 29: 295.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17497443

183. Fervenza, F.C., et al. Renal artery stenosis in kidney transplants. Am J Kidney Dis, 1998. 31: 142.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9428466

184. Bach, D., et al. Percutaneous renal biopsy: three years of experience with the biopty gun in 761 cases--a survey of results and complications. Int Urol Nephrol, 1999. 31: 15.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10408297

185. Loffroy, R., et al. Management of post-biopsy renal allograft arteriovenous fistulas with selective arterial embolization: immediate and long-term outcomes. Clin Radiol, 2008. 63: 657.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18455557

186. Atray, N.K., et al. Post transplant lymphocele: a single centre experience. Clin Transplant, 2004. 18 Suppl 12: 46.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15217407

187. Ulrich, F., et al. Symptomatic lymphoceles after kidney transplantation - multivariate analysis of risk factors and outcome after laparoscopic fenestration. Clin Transplant, 2010. 24: 273.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19719727

188. Lucewicz, A., et al. Management of primary symptomatic lymphocele after kidney transplantation: a systematic review. Transplantation, 2011. 92: 663.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21849931

189. Capocasale, E., et al. Octreotide in the treatment of lymphorrhea after renal transplantation: a preliminary experience. Transplant Proc, 2006. 38: 1047.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16757259

190. Kayler, L., et al. Kidney transplant ureteroneocystostomy techniques and complications: review of the literature. Transplant Proc, 2010. 42: 1413.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20620446

191. Secin, F.P., et al. Comparing Taguchi and Lich-Gregoir ureterovesical reimplantation techniques for kidney transplants. J Urol, 2002. 168: 926.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12187192

192. Dinckan, A., et al. Early and late urological complications corrected surgically following renal transplantation. Transpl Int, 2007. 20: 702.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17511829

193. Kumar, A., et al. Evaluation of the urological complications of living related renal transplantation at a single center during the last 10 years: impact of the Double-J* stent. J Urol, 2000. 164: 657.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10953120

194. Mazzucchi, E., et al. Primary reconstruction is a good option in the treatment of urinary fistula after kidney transplantation. Int Braz J Urol, 2006. 32: 398.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16953905

195. Davari, H.R., et al. Urological complications in 980 consecutive patients with renal transplantation. Int J Urol, 2006. 13: 1271.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17010003

196. Sabnis, R.B., et al. The development and current status of minimally invasive surgery to manage urological complications after renal transplantation. Indian J Urol, 2016. 32: 186.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27555675

197. Breda, A., et al. Incidence of ureteral strictures after laparoscopic donor nephrectomy. J Urol, 2006. 176: 1065.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16890691

198. Helfand, B.T., et al. Reconstruction of late-onset transplant ureteral stricture disease. BJU Int, 2011. 107: 982.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20825404

199. Kaskarelis, I., et al. Ureteral complications in renal transplant recipients successfully treated with interventional radiology. Transplant Proc, 2008. 40: 3170.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19010224
RENAL TRANSPLANTATION - TEXT UPDATE 2019 45

200. Gabr, A.H., et al. Ureteral complications after hand-assisted laparoscopic living donor nephrectomy. Transplantation, 2014. 97: 788.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24305639

201. Kristo, B., et al. Treatment of renal transplant ureterovesical anastomotic strictures using antegrade balloon dilation with or without holmium:YAG laser endoureterotomy. Urology, 2003. 62: 831.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14624903

202. Nie, Z., et al. Comparison of urological complications with primary ureteroureterostomy versus conventional ureteroneocystostomy. Clin Transplant, 2010. 24: 615.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19925475

203. Chaykovska, L., et al. Kidney transplantation into urinary conduits with ureteroureterostomy between transplant and native ureter: single-center experience. Urology, 2009. 73: 380.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19022489

204. Kumar, S., et al. Long-term graft and patient survival after balloon dilation of ureteric stenosis after renal transplant: A 23-year retrospective matched cohort study. Radiology, 2016. 281: 301.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27018575

205. Jung, G.O., et al. Clinical significance of posttransplantation vesicoureteral reflux during short-term period after kidney transplantation. Transplant Proc, 2008. 40: 2339.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18790229

206. Giral, M., et al. Acute graft pyelonephritis and long-term kidney allograft outcome. Kidney Int, 2002. 61: 1880.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11967040

207. Pichler, R., et al. Endoscopic application of dextranomer/hyaluronic acid copolymer in the treatment of vesico-ureteric reflux after renal transplantation. BJU Int, 2011. 107: 1967.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21059169

208. Abbott, K.C., et al. Hospitalized nephrolithiasis after renal transplantation in the United States. Am J Transplant, 2003. 3: 465.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12694070

209. Verrier, C., et al. Decrease in and management of urolithiasis after kidney transplantation. J Urol, 2012. 187: 1651.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22425102

210. Oliveira, M., et al. Percutaneous nephrolithotomy in renal transplants: a safe approach with a high stone-free rate. Int Urol Nephrol, 2011. 43: 329.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20848196

211. Silva, A., et al. Risk factors for urinary tract infection after renal transplantation and its impact on graft function in children and young adults. J Urol, 2010. 184: 1462.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20727542

212. Challacombe, B., et al. Multimodal management of urolithiasis in renal transplantation. BJU Int, 2005. 96: 385.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16042735

213. Basiri, A., et al. Ureteroscopic management of urological complications after renal transplantation. Scand J Urol Nephrol, 2006. 40: 53.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16452057

214. Roine, E., et al. Targeting risk factors for impaired wound healing and wound complications after kidney transplantation. Transplant Proc, 2010. 42: 2542.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20832540

215. Yannam, G.R., et al. Experience of laparoscopic incisional hernia repair in kidney and/or pancreas transplant recipients. Am J Transplant, 2011. 11: 279.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21272235

216. Boissier, R., et al. The Risk of Tumour Recurrence in Patients Undergoing Renal Transplantation for End-stage Renal Disease after Previous Treatment for a Urological Cancer: A Systematic Review. Eur Urol, 2018. 73: 94.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28803033

217. Hevia, V., et al. Effectiveness and Harms of Using Kidneys with Small Renal Tumors from Deceased or Living Donors as a Source of Renal Transplantation: A Systematic Review. Eur Urol Focus, 2018.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29433988

218. Hevia, V., et al. Management of Localised Prostate Cancer in Kidney Transplant Patients: A Systematic Review from the EAU Guidelines on Renal Transplantation Panel. Eur Urol Focus, 2018. 4: 153.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2992154446
RENAL TRANSPLANTATION - TEXT UPDATE 2019

219. Marra, G., et al. Prostate cancer treatment in renal transplant recipients: a systematic review. BJU Int, 2018. 121: 327.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28921938

220. Tait, B.D., et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. Transplantation, 2013. 95: 19.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23238534

221. European Renal Best Practice Transplantation Guideline Development Group. ERBP Guideline on the Management and Evaluation of the Kidney Donor and Recipient. Nephrol Dial Transplant, 2013. 28 Suppl 2: ii1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24026881

222. Poulton, K., et al. British Transplantation Society. Guidelines for the detection of clinically relevant antibodies in allotransplantation. 2014.
http://www.bshi.org.uk/BSHI_BTS_Ab_Guidelines_Revision_June_2014.pdf

223. UNOS. Unitied Network For Organ Sharing Website:
https://www.unos.org/

224. Heidt, S., Eurotransplant Manual version 3.1 Chapter 10 Histocompatibility. 2015.
https://eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=H10+Histocompatibility+may+2017+v4.2.pdf

225. European Federation for Immunogenetics, EFI Standards for Histocompatibility and Immunogenetics Testing Version 6.3. 2015.
https://www.efi-web.org/fileadmin/user_upload/Website_documenten/EFI_Committees/Standards_

226. Committee/Standardv6.3.pdf 226. De Meester, J., et al. Renal transplantation of highly sensitised patients via prioritised renal allocation programs. Shorter waiting time and above-average graft survival. Nephron, 2002. 92: 111.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12187093

227. Susal, C., et al. Algorithms for the determination of unacceptable HLA antigen mismatches in kidney transplant recipients. Tissue Antigens, 2013. 82: 83.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23718733

228. Bohmig, G.A., et al. Strategies to overcome the ABO barrier in kidney transplantation. Nat Rev Nephrol, 2015. 11: 732.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26324199

229. Zschiedrich, S., et al. An update on ABO-incompatible kidney transplantation. Transpl Int, 2015. 28: 387.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25387763

230. Higgins, R.M., et al. Antibody-incompatible kidney transplantation in 2015 and beyond. Nephrol Dial Transplant, 2015. 30: 1972.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25500804

231. Wongsaroj, P., et al. Modern approaches to incompatible kidney transplantation. World J Nephrol, 2015. 4: 354.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26167458

232. Bamoulid, J., et al. Immunosuppression and Results in Renal Transplantation. Eur Urol Supplements, 2016. 15: 415.
https://www.eusupplements.europeanurology.com/article/S1569-9056(16)30082-3/fulltext

233. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant, 2009. 9 Suppl 3: S1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19845597

234. Bamoulid, J., et al. The need for minimization strategies: current problems of immunosuppression. Transpl Int, 2015. 28: 891.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25752992

235. Jones-Hughes, T., et al. Immunosuppressive therapy for kidney transplantation in adults: a systematic review and economic model. Health Technol Assess, 2016. 20: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27578428

236. Leas, B.F., et al., In: Calcineurin Inhibitors for Renal Transplant. 2016: Rockville (MD).
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK356377/

237. Sawinski, D., et al. Calcineurin Inhibitor Minimization, Conversion, Withdrawal, and Avoidance Strategies in Renal Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Transplant, 2016. 16: 2117.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26990455

238. Webster, A.C., et al. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. BMJ, 2005. 331: 810.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16157605
RENAL TRANSPLANTATION - TEXT UPDATE 2019 47

239. Ekberg, H., et al. Relationship of tacrolimus exposure and mycophenolate mofetil dose with renal function after renal transplantation. Transplantation, 2011. 92: 82.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21562449

240. Xia, T., et al. Risk factors for calcineurin inhibitor nephrotoxicity after renal transplantation: A systematic review and meta-analysis. Drug Des Devel Ther, 2018. 12: 417.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29535503

241. Gallagher, M., et al. Cyclosporine withdrawal improves long-term graft survival in renal transplantation. Transplantation, 2009. 87: 1877.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19543068

242. Liu, J.Y., et al. Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppressant after renal transplantation: A meta-analysis and economics evaluation. Am J Ther, 2016. 23: e810.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25299636

243. Opelz, G., et al. Influence of immunosuppressive regimens on graft survival and secondary outcomes after kidney transplantation. Transplantation, 2009. 87: 795.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19300179

244. Cheung, C.Y., et al. Long-term graft function with tacrolimus and cyclosporine in renal transplantation: Paired kidney analysis. Nephrology, 2009. 14: 758.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20025685

245. de Fijter, J.W., et al. Early Conversion From Calcineurin Inhibitor- to Everolimus-Based Therapy Following Kidney Transplantation: Results of the Randomized ELEVATE Trial. Am J Transplant, 2017. 17: 1853.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28027625

246. Goring, S.M., et al. A network meta-analysis of the efficacy of belatacept, cyclosporine and tacrolimus for immunosuppression therapy in adult renal transplant recipients. Curr Med Res Opin, 2014. 30: 1473.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24628478

247. Pascual, J., et al. Everolimus with Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in Renal Transplantation. J Am Soc Nephrol : JASN, 2018. 29: 1979.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29752413

248. Bloom, R.D., et al. A randomized, crossover pharmacokinetic study comparing generic tacrolimus vs. the reference formulation in subpopulations of kidney transplant patients. Clin Transplant, 2013. 27: E685.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24118450

249. Glander, P., et al. Bioavailability and costs of once-daily and twice-daily tacrolimus formulations in de novo kidney transplantation. Clin Transplant, 2018: e13311.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29888809

250. Guirado, L., et al. Medium-Term Renal Function in a Large Cohort of Stable Kidney Transplant Recipients Converted From Twice-Daily to Once-Daily Tacrolimus. Transplant Dir, 2015. 1: e24.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27500226

251. Melilli, E., et al. De novo use of a generic formulation of tacrolimus versus reference tacrolimus in kidney transplantation: Evaluation of the clinical results, histology in protocol biopsies, and immunological monitoring. Transplant Int, 2015. 28: 1283.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26088437

252. Robertsen, I., et al. Use of generic tacrolimus in elderly renal transplant recipients: Precaution is needed. Transplantation, 2015. 99: 528.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25148382

253. Rostaing, L., et al. Novel once-daily extended-release tacrolimus versus twice-daily tacrolimus in de novo kidney transplant recipients: Two-year results of phase 3, double-blind, randomized trial. Am J Kidney Dis, 2016. 67: 648.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26717860

254. Saengram, W., et al. Extended release versus immediate release tacrolimus in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol, 2018: 1.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29961086

255. Silva, H.T., et al. Long-term follow-up of a phase III clinical trial comparing tacrolimus extendedrelease/ MMF, tacrolimus/MMF, and cyclosporine/MMF in de novo kidney transplant recipients. Transplantation, 2014. 97: 636.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24521771

256. Lehner, L.J., et al. Evaluation of adherence and tolerability of prolonged-release tacrolimus (AdvagrafTM) in kidney transplant patients in Germany: A multicenter, noninterventional study. Clin Transplant, 2018. 32: e13142.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2905290648
RENAL TRANSPLANTATION - TEXT UPDATE 2019

257. Caillard, S., et al. Advagraf((R)) , a once-daily prolonged release tacrolimus formulation, in kidney transplantation: literature review and guidelines from a panel of experts. Transpl Int, 2016. 29: 860.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26373896

258. McCormack, P.L. Extended-release tacrolimus: a review of its use in de novo kidney transplantation. Drugs, 2014. 74: 2053.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25352392

259. Molnar, A.O., et al. Generic immunosuppression in solid organ transplantation: systematic review and meta-analysis. BMJ, 2015. 350: h3163.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26101226

260. Staatz, C.E., et al. Clinical Pharmacokinetics of Once-Daily Tacrolimus in Solid-Organ Transplant Patients. Clin Pharmacokinet, 2015. 54: 993.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26038096

261. van Gelder, T., et al. European Society for Organ Transplantation Advisory Committee recommendations on generic substitution of immunosuppressive drugs. Transpl Int, 2011. 24: 1135.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22032583

262. Wissing, K.M., et al. Prospective randomized study of conversion from tacrolimus to cyclosporine A to improve glucose metabolism in patients with posttransplant diabetes mellitus after renal transplantation. Am J Transplant, 2018. 18: 1726.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29337426

263. Diekmann, F. Immunosuppressive minimization with mTOR inhibitors and belatacept. Transpl Int, 2015. 28: 921.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25959589

264. Kamar, N., et al. Calcineurin inhibitor-sparing regimens based on mycophenolic acid after kidney transplantation. Transpl Int, 2015. 28: 928.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25557802

265. Park, S., et al. Reduced Tacrolimus Trough Level Is Reflected by Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) Changes in Stable Renal Transplantation Recipients: Results of the OPTIMUM Phase 3 Randomized Controlled Study. Ann Transplant, 2018. 23: 401.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29891834

266. Sharif, A., et al. Meta-analysis of calcineurin-inhibitor-sparing regimens in kidney transplantation. J Am Soc Nephrol, 2011. 22: 2107.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21949096

267. Snanoudj, R., et al. Immunological risks of minimization strategies. Transpl Int, 2015. 28: 901.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25809144

268. Etienne, I., et al. A 50% reduction in cyclosporine exposure in stable renal transplant recipients: Renal function benefits. Nephrol Dial Transplant, 2010. 25: 3096.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20299336

269. Budde, K., et al. Enteric-coated mycophenolate sodium. Expert Opin Drug Saf, 2010. 9: 981.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20795786

270. Cooper, M., et al. Enteric-coated mycophenolate sodium immunosuppression in renal transplant patients: efficacy and dosing. Transplant Rev (Orlando), 2012. 26: 233.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22863029

271. Staatz, C.E., et al. Pharmacology and toxicology of mycophenolate in organ transplant recipients: an update. Arch Toxicol, 2014. 88: 1351.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24792322

272. van Gelder, T., et al. Mycophenolate revisited. Transpl Int, 2015. 28: 508.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25758949

273. Wagner, M., et al. Mycophenolic acid versus azathioprine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev, 2015: CD007746.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26633102

274. Hirsch, H.H., et al. European perspective on human polyomavirus infection, replication and disease in solid organ transplantation. Clin Microbiol Infect, 2014. 20 Suppl 7: 74.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24476010

275. Langone, A.J., et al. Enteric-coated mycophenolate sodium versus mycophenolate mofetil in renal transplant recipients experiencing gastrointestinal intolerance: A multicenter, double-blind, randomized study. Transplantation, 2011. 91: 470.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21245794

276. Doria, C., et al. Association of mycophenolic acid dose with efficacy and safety events in kidney transplant patients receiving tacrolimus: An analysis of the Mycophenolic acid Observational Renal transplant registry. Clin Transplant, 2012. 26: E602.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23121178
RENAL TRANSPLANTATION - TEXT UPDATE 2019 49

277. Langone, A., et al. Does reduction in mycophenolic acid dose compromise efficacy regardless of tacrolimus exposure level? An analysis of prospective data from the Mycophenolic Renal Transplant (MORE) Registry. Clin Transplant, 2013. 27: 15.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22861144

278. Su, V.C.H., et al. Impact of mycophenolate mofetil dose reduction on allograft outcomes in kidney transplant recipients on tacrolimus-based regimens: A systematic review. Annals of Pharmacotherapy, 2011. 45: 248.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21304036

279. Kotton, C.N., et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. Transplantation, 2013. 96: 333.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23896556

280. Le Meur, Y., et al. Therapeutic drug monitoring of mycophenolates in kidney transplantation: report of The Transplantation Society consensus meeting. Transplant Rev (Orlando), 2011. 25: 58.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21454067

281. Haller, M.C., et al. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev, 2016: CD005632.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27546100

282. Meier-Kriesche, H.U., et al. Mycophenolate mofetil initiation in renal transplant patients at different times posttransplantation: The TranCept switch study. Transplantation, 2011. 91: 984.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21464796

283. Mathis, A.S., et al. Calcineurin inhibitor sparing strategies in renal transplantation, part one: Late sparing strategies. World J Transplant, 2014. 4: 57.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25032096

284. Remuzzi, G., et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of chronic allograft dysfunction in renal transplantation: the MYSS follow-up randomized, controlled clinical trial. J Am Soc Nephrol, 2007. 18: 1973.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17460145

285. Kunz, R., et al. Maintenance therapy with triple versus double immunosuppressive regimen in renal transplantation: a meta-analysis. Transplantation, 1997. 63: 386.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9039928

286. Le Meur, Y., et al. Early steroid withdrawal and optimization of mycophenolic acid exposure in kidney transplant recipients receiving mycophenolate mofetil. Transplantation, 2011. 92: 1244.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22067312

287. Suszynski, T.M., et al. Prospective randomized trial of maintenance immunosuppression with rapid discontinuation of prednisone in adult kidney transplantation. Am J Transplant, 2013. 13: 961.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23432755

288. Thomusch, O., et al. Rabbit-ATG or basiliximab induction for rapid steroid withdrawal after renal transplantation (Harmony): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. The Lancet, 2016. 388: 3006.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27871759

289. Halleck, F., et al. An evaluation of sirolimus in renal transplantation. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2012. 8: 1337.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22928953

290. Ventura-Aguiar, P., et al. Safety of mTOR inhibitors in adult solid organ transplantation. Expert Opin Drug Saf, 2016. 15: 303.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26667069

291. Witzke, O., et al. Everolimus immunosuppression in kidney transplantation: What is the optimal strategy? Transplant Rev (Orlando), 2016. 30: 3.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26603484

292. Badve, S.V., et al. Mammalian target of rapamycin inhibitors and clinical outcomes in adult kidney transplant recipients. Clin J Am Soc Nephrol, 2016. 11: 1845.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27445164

293. Lim, W.H., et al. A systematic review of conversion from calcineurin inhibitor to mammalian target of rapamycin inhibitors for maintenance immunosuppression in kidney transplant recipients. Am J Transplant, 2014. 14: 2106.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25088685

294. Liu, J., et al. Efficacy and safety of everolimus for maintenance immunosuppression of kidney transplantation: A meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS ONE, 2017. 12: e0170246.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2810739750
RENAL TRANSPLANTATION - TEXT UPDATE 2019

295. Knoll, G.A., et al. Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. BMJ, 2014. 349: g6679.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25422259

296. Xie, X., et al. mTOR inhibitor versus mycophenolic acid as the primary immunosuppression regime combined with calcineurin inhibitor for kidney transplant recipients: a meta-analysis. BMC Nephrol, 2015. 16: 91.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26126806

297. Wolf, S., et al. Effects of mTOR-Is on malignancy and survival following renal transplantation: A systematic review and meta-analysis of randomized trials with a minimum follow-up of 24 months. PLoS One, 2018. 13: e0194975.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29659588

298. Shipkova, M., et al. Therapeutic Drug Monitoring of Everolimus: A Consensus Report. Ther Drug Monit, 2016. 38: 143.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26982492

299. Rostaing, L., et al. The pharmacokinetics of everolimus in de novo kidney transplant patients receiving tacrolimus: An analysis from the randomized ASSET study. Ann Transplant, 2014. 19: 337.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25017487

300. Shihab, F., et al. Association of Clinical Events With Everolimus Exposure in Kidney Transplant Patients Receiving Low Doses of Tacrolimus. Am J Transplant, 2017. 17: 2363.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28141897

301. Kumar, J., et al. Systematic review on role of mammalian target of rapamycin inhibitors as an alternative to calcineurin inhibitors in renal transplant: Challenges and window to excel. Experimental and Clin Transplant, 2017. 15: 241.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27915965

302. Qazi, Y., et al. Efficacy and Safety of Everolimus Plus Low-Dose Tacrolimus Versus Mycophenolate Mofetil Plus Standard-Dose Tacrolimus in De Novo Renal Transplant Recipients: 12-Month Data. Am J Transplant, 2017. 17: 1358.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27775865

303. Rummo, O.O., et al. ADHERE: randomized controlled trial comparing renal function in de novo kidney transplant recipients receiving prolonged-release tacrolimus plus mycophenolate mofetil or sirolimus. Transplant Int, 2017. 30: 83.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27754567

304. He, L., et al. Efficacy and safety of everolimus plus lowdose calcineurin inhibitor vs. mycophenolate mofetil plus standard-dose calcineurin inhibitor in renal transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. Clin Nephrol, 2018. 89: 336.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29292693

305. Liu, J.Y., et al. Sirolimus versus tacrolimus as primary immunosuppressant after renal transplantation: A meta-analysis and economics evaluation. Am J Ther, 2016. 23: e1720.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25569597

306. Zhao, D.Q., et al. Sirolimus-based immunosuppressive regimens in renal transplantation: A systemic review. Transplant Proc, 2016. 48: 3.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26915834

307. Liefeldt, L., et al. Donor-specific HLA antibodies in a cohort comparing everolimus with cyclosporine after kidney transplantation. Am J Transplant, 2012. 12: 1192.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22300538

308. Halleck, F., et al. Transplantation: Sirolimus for secondary SCC prevention in renal transplantation. Nat Rev Nephrol, 2012. 8: 687.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23026948

309. Ponticelli, C., et al. Skin cancer in kidney transplant recipients. J Nephrol, 2014. 27: 385.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24809813

310. Cheung, C.Y., et al. Conversion to mammalian target of rapamycin inhibitors in kidney transplant recipients with de novo cancers. Oncotarget, 2017. 8: 44833.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28160552

311. Opelz, G., et al. Immunosuppression with mammalian target of rapamycin inhibitor and incidence of post-transplant cancer in kidney transplant recipients. Nephrol Dial Transplant, 2016. 31: 1360.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27190384

312. Liu, Y., et al. Basiliximab or antithymocyte globulin for induction therapy in kidney transplantation: a meta-analysis. Transplant Proc, 2010. 42: 1667.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20620496
RENAL TRANSPLANTATION - TEXT UPDATE 2019 51

313. Sun, Z.J., et al. Efficacy and Safety of Basiliximab Versus Daclizumab in Kidney Transplantation: A Meta-Analysis. Transplant Proc, 2015. 47: 2439.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26518947

314. Webster, A.C., et al. Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev, 2010: CD003897.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091551

315. Lim, W., et al. Effect of interleukin-2 receptor antibody therapy on acute rejection risk and severity, long-term renal function, infection and malignancy-related mortality in renal transplant recipients. Transplant Int, 2010. 23: 1207.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20536789

316. McKeage, K., et al. Basiliximab: A review of its use as induction therapy in renal transplantation. BioDrugs, 2010. 24: 55.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20055533

317. Hellemans, R., et al. Induction Therapy for Kidney Transplant Recipients: Do We Still Need Anti-IL2 Receptor Monoclonal Antibodies? Am J Transplant, 2017. 17: 22.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27223882

318. Bamoulid, J., et al. Anti-thymocyte globulins in kidney transplantation: focus on current indications and long-term immunological side effects. Nephrol Dial Transplant, 2016.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27798202

319. Malvezzi, P., et al. Induction by anti-thymocyte globulins in kidney transplantation: a review of the literature and current usage. J Nephropathol, 2015. 4: 110.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26457257

320. Hill, P., et al. Polyclonal and monoclonal antibodies for induction therapy in kidney transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev, 2017. 2017: CD004759.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28073178

321. Webster, A.C., et al. Polyclonal and monoclonal antibodies for treating acute rejection episodes in kidney transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev, 2017. 2017: CD004756.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28731207

322. Gill, J., et al. Induction immunosuppressive therapy in the elderly kidney transplant recipient in the United States. Clin J Am Soc Nephrol, 2011. 6: 1168.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21511836

323. Grinyo, J.M., et al. Belatacept utilization recommendations: an expert position. Expert Opin Drug Saf, 2013. 12: 111.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23206310

324. Wojciechowski, D., et al. Current status of costimulatory blockade in renal transplantation. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2016. 25: 583.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27517137

325. Durrbach, A., et al. Long-Term Outcomes in Belatacept- Versus Cyclosporine-Treated Recipients of Extended Criteria Donor Kidneys: Final Results From BENEFIT-EXT, a Phase III Randomized Study. Am J Transplant, 2016. 16: 3192.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27130868

326. Vincenti, F., et al. Belatacept and Long-Term Outcomes in Kidney Transplantation. N Engl J Med, 2016. 374: 333.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27355541

327. De Graav, G.N., et al. A Randomized Controlled Clinical Trial Comparing Belatacept with Tacrolimus after de Novo Kidney Transplantation. Transplantation, 2017. 101: 2571.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28403127

328. Masson, P., et al. Belatacept for kidney transplant recipients. The Cochrane Database Syst Rev, 2014. 11: CD010699.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25416857

329. Talawila, N., et al. Does belatacept improve outcomes for kidney transplant recipients? A systematic review. Transplant Int, 2015. 28: 1251.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25965549

330. Bray, R.A., et al. De novo donor-specific antibodies in belatacept-treated vs cyclosporine-treated kidney-transplant recipients: Post hoc analyses of the randomized phase III BENEFIT and BENEFITEXT studies. Am J Transplant, 2018. 18: 1783.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29509295

331. Grannas, G., et al. Ten years experience with belatacept-based immunosuppression after kidney transplantation. J Clin Med Res, 2014. 6: 98.
https://w`ww.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2457875152
RENAL TRANSPLANTATION - TEXT UPDATE 2019

332. Schwarz, C., et al. Long-term outcome of belatacept therapy in de novo kidney transplant recipients - A case-match analysis. Transplant Int, 2015. 28: 820.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25703346

333. Brakemeier, S., et al. Experience with belatacept rescue therapy in kidney transplant recipients. Transpl Int, 2016. 29: 1184.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27514317

334. Elhamahmi, D.A., et al. Early Conversion to Belatacept in Kidney Transplant Recipients with Low Glomerular Filtration Rate. Transplantation, 2018. 102: 478.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29077658

335. Grinyo, J.M., et al. Safety and Efficacy Outcomes 3 Years After Switching to Belatacept From a Calcineurin Inhibitor in Kidney Transplant Recipients: Results From a Phase 2 Randomized Trial. Am J Kidney Dis, 2017. 69: 587.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27889299

336. Bamoulid, J., et al. Advances in pharmacotherapy to treat kidney transplant rejection. Expert Opin Pharmacother, 2015. 16: 1627.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26159444

337. Broecker, V., et al. The significance of histological diagnosis in renal allograft biopsies in 2014. Transpl Int, 2015. 28: 136.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25205033

338. Halloran, P.F., et al. Molecular assessment of disease states in kidney transplant biopsy samples. Nat Rev Nephrol, 2016. 12: 534.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27345248

339. Lentine, K.L., et al. The implications of acute rejection for allograft survival in contemporary U.S. kidney transplantation. Transplantation, 2012. 94: 369.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22836133

340. Haas, M., et al. Banff 2013 meeting report: inclusion of c4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. Am J Transplant, 2014. 14: 272.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24472190

341. Morgan, T.A., et al. Complications of Ultrasound-Guided Renal Transplant Biopsies. Am J Transplant, 2016. 16: 1298.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26601796

342. Redfield, R.R., et al. Nature, timing, and severity of complications from ultrasound-guided percutaneous renal transplant biopsy. Transpl Int, 2016. 29: 167.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26284692

343. Amore, A. Antibody-mediated rejection. Curr Opin Organ Transplant, 2015. 20: 536.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26284692

344. Burton, S.A., et al. Treatment of antibody-mediated rejection in renal transplant patients: a clinical practice survey. Clin Transplant, 2015. 29: 118.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25430052

345. Haririan, A. Current status of the evaluation and management of antibody-mediated rejection in kidney transplantation. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2015. 24: 576.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26406806

346. Roberts, D.M., et al. The treatment of acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients-a systematic review. Transplantation, 2012. 94: 775.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23032865

347. Sautenet, B., et al. One-year Results of the Effects of Rituximab on Acute Antibody-Mediated Rejection in Renal Transplantation: RITUX ERAH, a Multicenter Double-blind Randomized Placebocontrolled Trial. Transplantation, 2016. 100: 391.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26555944

348. Loupy, A., et al. Antibody-Mediated Rejection of Solid-Organ Allografts. N Engl J Med, 2018. 379: 1150.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30231232

349. Kamar, N., et al. Incidence and predictive factors for infectious disease after rituximab therapy in kidney-transplant patients. Am J Transplant, 2010. 10: 89.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19656128

350. Velidedeoglu, E., et al. Summary of 2017 FDA Public Workshop: Antibody-mediated Rejection in Kidney Transplantation. Transplantation, 2018. 102: e257.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29470345

351. Farrugia, D., et al. Malignancy-related mortality following kidney transplantation is common. Kidney Int, 2014. 85: 1395.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24257690
RENAL TRANSPLANTATION - TEXT UPDATE 2019 53

352. Piselli, P., et al. Risk of de novo cancers after transplantation: results from a cohort of 7217 kidney transplant recipients, Italy 1997-2009. Eur J Cancer, 2013. 49: 336.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23062667

353. Jardine, A.G., et al. Prevention of cardiovascular disease in adult recipients of kidney transplants. Lancet, 2011. 378: 1419.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22000138

354. Liefeldt, L., et al. Risk factors for cardiovascular disease in renal transplant recipients and strategies to minimize risk. Transpl Int, 2010. 23: 1191.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21059108

355. Nankivell, B.J., et al. Diagnosis and prevention of chronic kidney allograft loss. Lancet, 2011. 378: 1428.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22000139

356. Boor, P., et al. Renal allograft fibrosis: biology and therapeutic targets. Am J Transplant, 2015. 15: 863.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25691290

357. Westall, G.P., et al. Antibody-mediated rejection. Curr Opin Organ Transplant, 2015. 20: 492.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26262460

358. Chapman, J.R. Chronic calcineurin inhibitor nephrotoxicity-lest we forget. Am J Transplant, 2011. 11: 693.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21446974

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К КЛИНИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ ТРОМБОПРОФИЛАКТИКЕ ПРИ УРОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ

1. Tikkinen, K.A., et al. Systematic reviews of observational studies of risk of thrombosis and bleeding in urological surgery (ROTBUS): introduction and methodology. Syst Rev, 2014. 3: 150.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25540016

2. Violette, P.D., et al. Guideline of guidelines: thromboprophylaxis for urological surgery. BJU Int, 2016. 118: 351.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27037846

3. Forrest, J.B., et al. AUA Best Practice Statement for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing urologic surgery. J Urol, 2009. 181: 1170.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19152926

4. Scarpa, R.M., et al. Clinically overt venous thromboembolism after urologic cancer surgery: Results from the @RISTOS Study. Eur Urol, 2007. 51: 130.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16942832

5. Pridgeon, S., et al. Venous thromboembolism (VTE) prophylaxis and urological pelvic cancer surgery: a UK national audit. BJU Int, 2015. 115: 223.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25756135

6. Weinberg, A., et al. Nationwide practice patterns for the use of venous thromboembolism prophylaxis among men undergoing radical prostatectomy. World J Urol, 2014. 32: 1313.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24292076

7. Benyo, M., et al. Present practice of thrombosis prophylaxis of radical prostatectomy in a European country: a Hungarian multicenter study. Urol Int, 2014. 92: 289.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24280912

8. Tikkinen, K.A., et al. Procedure-specific risks of thrombosis and bleeding in urological cancer surgery: systematic review and meta-analysis. Eur Urol, 2018. 73: 242.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28342641

9. Tikkinen, K.A., et al. Procedure-specific risks of thrombosis and bleeding in urological non-cancer surgery: systematic review and meta-analysis. Eur Urol, 2018. 73: 236.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28284738

10. Guyatt, G.H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336: 924.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948

11. Guyatt, G.H., et al. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? BMJ, 2008. 336: 995.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456631

12. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336: 1049.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467413

13. Amin, A.N., et al. Retrospective administrative database study of the time period of venous thromboembolism risk during and following hospitalization for major orthopedic or abdominal surgery in real-world US patients. Hosp Pract, 2011. 39: 7.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21576893

14. Sweetland, S., et al. Duration and magnitude of the postoperative risk of venous thromboembolism in middle aged women: prospective cohort study. BMJ, 2009. 339: b4583.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19959589

15. THROMBOPROPHYLAXIS - MARCH 2017 17 15. Devereaux, P.J., et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. N Engl J Med, 2014. 370: 1494.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24679062

16. Lassen, M.R., et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. Lancet, 2010. 375: 807.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20206776

17. Lassen, M.R., et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. N Engl J Med, 2010. 363: 2487.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21175312

18. Neumann, I., et al. Oral direct Factor Xa inhibitors versus low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in patients undergoing total hip or knee replacement: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med, 2012. 156:710.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22412038

19. Hansson, P.O., et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population: 'The Study of Men Born in 1913'. Arch Intern Med, 1997. 157: 1665.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9250227

20. Tosetto, A., et al. Prevalence and risk factors of non-fatal venous thromboembolism in the active population of the VITA Project. J Thromb Haemost, 2003. 1: 1724.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12911584

21. Edmonds, M.J., et al. Evidence-based risk factors for postoperative deep vein thrombosis. ANZ J Surg, 2004. 74: 1082.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15574153

22. Stein, P.D., et al. Venous thromboembolism according to age: the impact of an aging population. Arch Intern Med, 2004. 164: 2260.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15534164

23. Weill-Engerer, S., et al. Risk factors for deep vein thrombosis in inpatients aged 65 and older: a case–control multicenter study. J Am Geriatr Soc, 2004. 52: 1299.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15271117

24. Caprini, J.A. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. Dis Mon, 2005. 51: 70.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15900257

25. Rogers, S.O. Jr., et al. Multivariable predictors of postoperative venous thromboembolic events after general and vascular surgery: results from the patient safety in surgery study. J Am Coll Surg, 2007. 204: 1211.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17544079

26. Parkin, L., et al. Body mass index, surgery, and risk of venous thromboembolism in middle-aged women: a cohort study. Circulation, 2012. 125: 1897.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22394567

27. Pannucci, C.J., et al. A validated risk model to predict 90-day VTE events in postsurgical patients. Chest, 2014. 145: 567.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24091567

28. Gould, M.K., et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest, 2012. 141: e227S.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22315263

29. MacLean, S., et al. Patient values and preferences in decision making for antithrombotic therapy: a systematic review: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest, 2012. 141: e1S.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22315262

30. Bates, S.M., et al. Women's values and preferences and health state valuations for thromboprophylaxis during pregnancy: A cross-sectional interview study. Thromb Res, 2016. 140: 22.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27500301

31. Craigie, S., et al. Adherence to mechanical thromboprophylaxis after surgery: a systematic review and meta-analysis. Thromb Res, 2015. 136: 723.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26140737

32. Guyatt, G.H., et al. Guideline panels should seldom make good practice statements: guidance from the GRADE Working Group. J Clin Epidemiol, 2016. 80: 3.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27452192

33. Douketis, J.D., et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest, 2012. 141: e326S.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2231526618
THROMBOPROPHYLAXIS - MARCH 2017

34. National Clinical Guideline Centre – Acute and chronic conditions (UK). Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. London: Royal College of Physicians (UK); 2010.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23346611

35. Culkin D.J., et al. Anticoagulation and antiplatelet therapy in urological practice: ICUD/AUA review paper. J Urol, 2014. 192: 1026.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24859439

36. Douketis, J.D., et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med, 2015. 373: 823.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26095867

37. Steinberg, B.A., et al. Use and outcomes associated with bridging during anticoagulation interruptions in patients with atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). Circulation, 2015. 131: 488.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25499873

38. Douketis, J.D., et al. Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure. Substudy of the RE-LY trial. Thromb Haemost, 2015. 113:625.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25472710

39. Rose, A.J., et al. A call to reduce the use of bridging anticoagulation. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2016. 9: 64. 2016. 9:64.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26715651

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ УРОЛОГОВ

УДК 616.08
ББК 56.9

Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов, 2020. – Москва, 2020

Клинические рекомендации ЕАУ 2020
Руководитель проекта – М.А. Газимиев
ООО «Медконгресс»
123112, г. Москва, Набережная Пресненская, д. 8, стр. 1
тел. +7 (499) 110-83-92
Отпечатано в типографии ООО «Буки Веди»
115093, г. Москва, Партийный переулок, д. 1, корп. 58, стр. 3, пом. 11
тел. (495) 926-63-96, www.bukivedi.com, info@bukivedi.com
Тираж 1000 экз.

Copyright © РОУ, 2014. Все права защищены